

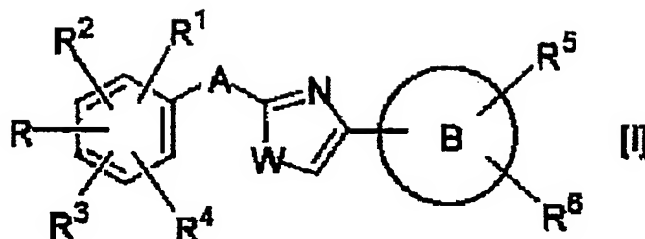
PUBLICATION NUMBER : 2003231679
 PUBLICATION DATE : 19-08-03
 APPLICATION DATE : 03-12-02
 APPLICATION NUMBER : 2002351730

APPLICANT : JAPAN TOBACCO INC;

INVENTOR : KASHIWAGI ATSUNORI;

INT.CL. : C07D277/30 A61K 31/22 A61K 31/351
 A61K 31/40 A61K 31/404 A61K 31/426
 A61K 31/4418 A61K 31/4439 A61K
 31/454 A61K 31/496

TITLE : AZOLE COMPOUND AND
 PHARMACEUTICAL USE THEREOF



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound represented by formula [I] having a protein tyrosine phosphatase (PTP) inhibitory activity and useful as a therapeutic agent for diabetes, diabetic complications and hyperlipemia.

SOLUTION: The azole compound is represented by formula [I] (wherein, W is S or O; R is COOR⁷, X¹-A¹-COOR⁷ (R⁷ is H or an alkyl) or tetrazolyl; R¹, R², R³ and R⁴ are each H, or the like; A is (CH₂)_m-X [X is N(R⁸), C(R⁹)(R¹⁰), CO or CO-N(R⁸)]; B is an aryl or an aromatic heterocyclic group; R⁵ is H, or the like; R⁶ is (Y)_{s1}-(A²)_s-Z [Y is O, S(O)₄, N(R¹³), N(R¹⁴)-CO, N(R¹⁴)-SO₂, SO₂-N(R¹⁴), or the like; A² is an alkylene; and Z is a cycloalkyl, an aryl, an aromatic heterocyclic group, indanyl or piperazinyl]) or its prodrug or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-231679
(P2003-231679A)

(43) 公開日 平成15年8月19日 (2003.8.19)

(51) Int.Cl. ⁷	特許庁番号	F I	キーワード [*] (参考)
C 0 7 D 277/30		C 0 7 D 277/30	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/22		A 6 1 K 31/20	4 C 0 6 3
31/351		31/351	4 C 0 8 4
31/40		31/40	4 C 0 8 6
31/404		31/404	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 請求項の数39 OL (全102頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-351730(P2002-351730)
(22) 出願日 平成14年12月3日 (2002.12.3)
(31) 優先権主張番号 特願2001-368567(P2001-368567)
(32) 優先日 平成13年12月3日 (2001.12.3)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000004569
日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号
(72) 発明者 齋藤 隆之
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(72) 発明者 池本 知之
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一

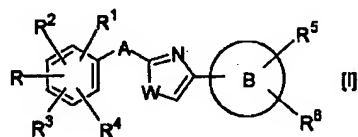
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アゾール化合物及びその医薬用途

(57) 【要約】

【解決手段】 一般式 [I]

【化1】



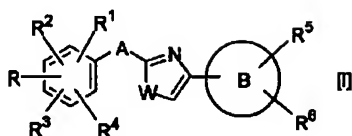
〔式中、WはS又はO；Rは-COOR⁷、-X¹-A¹-COOR⁷ (R⁷はH、アルキル) 又はテトラゾリル；R¹、R²、R³及びR⁴はH等；Aは-(CH₂)_n-X-(Xは-N(R⁸)-、-C(R⁹)(R¹⁰)-、-CO-又は-CO-N(R⁸)-)；Bはアリール又は芳香族ヘテロ環基；R⁵はH等；R⁶は-(Y)_{s1}-(A²)_s-Z (Yは-O-、-S(O)_t-、-N(R¹³)-、-N(R¹⁴)-CO-、-N(R¹⁴)-SO₂-、-SO₂-N(R¹⁴)-等、A²はアルキレン、Zはシクロアルキル、アリール、芳香族ヘテロ環基、インダニル、ピペラジニル) で示されるアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【効果】 化合物 [I] は、蛋白質チロシンホスファターゼ1 B阻害活性を有し、糖尿病治療薬、糖尿病合併症の治療薬、高脂血症治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

【化1】



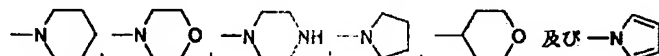
(式中、Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；Rは(1) —COOR^7 (式中、 R^7 は水素原子又は低級アルキル基を示す)、(2) $\text{—X}^1\text{—A}^1\text{—COOR}^7$ (式中、 X^1 は —O— 、 $\text{—N(R}^{15}\text{)—}$ 又は $\text{—S(O)}_p\text{—}$ (式中、 R^{15} は水素原子又は低級アルキル基を示し、 p は0、1又は2を示す)を示し、 A^1 は低級アルキレン基を示し、 R^7 は水素原子又は低級アルキル基を示す)又は(3)テトラゾリル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)置換されてもよい低級シクロアルキルアルキルオキシ基、(5)置換されてもよいアラルキルオキシ基、(6)シアノ基、(7)ニトロ基、(8)低級アルキル基、(9)低級ハロアルキル基、(10)低級アルコキシ基又は(11)低級ハロアルコキシ基を示し；Aは $\text{—(CH}_2)_m\text{—X—}$ (式中、Xは $\text{—N(R}^8\text{)—}$ 、 $\text{—C(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)—}$ 、 —CO— 又は $\text{—CO—N(R}^8\text{)—}$ (式中、 R^8 は水素原子、 $\text{—SO}_2\text{R}^{16}$ (R^{16} は低級アルキル基又はアリール基を示す)又は低級アルキル基を示し、当該低級アルキル基は低級アルコキシ基、アリールオキシ基、 $\text{—N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$ (R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示す)か、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示す)か、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって低級シクロアルカン形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 m は0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し；Bはアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し； R^5 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)低級アルキル基、(4)低級アルコキシ基、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)低級ハロアルキル基又は(8) $\text{—S(O)}_r\text{—R}^{17}$ (R^{17} は低級アルキル基又はアリール基を示し、 r は0、1又は2を示す)を示し； R^6 は $\text{—(Y)}_1\text{—(A}^2\text{)—Z}$ (式中、

s¹及びsは、それぞれ独立して、0又は1を示し、Yは-O-、-S(O)_t-、-N(R¹³)-、-N(R¹⁴)-CO-、-N(R¹⁴)-SO₂-、-SO₂-N(R¹⁴)-、-C(R¹⁸)(R¹⁹)-又は-CO-(式中、tは0、1又は2を示し、R¹³は(1)水素原子、(2)低級アルキル基(当該低級アルキル基は(a)低級シクロアルキル基、(b)置換されてもよいアリール基、(c)置換されてもよいヘテロ環基及び(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)低級アルケニル基、(4)低級アルキルスルホニル基又は(5)低級アルキルカルボニル基(当該低級アルキルカルボニル基は水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、R¹⁴は水素原子又は低級アルキル基を示し、R¹⁸及びR¹⁹は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって低級シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、A²は低級シクロアルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を示し、Zは(1)低級シクロアルキル基(当該低級シクロアルキル基は置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a)低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)アルキル基、(f)低級ハロアルキル基、(g)低級アルキルアミノ基、(h)ジ(低級アルキル)アミノ基、(i)低級アルキルチオ基及び(j)低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)置換されてもよい芳香族ヘテロ環基、(4)インダニル基又は(5)ピペラジニル基(当該ピペラジニル基は(a)フェニル基、(b)フェニル低級アルキル基、(c)ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び(d)フェニル低級アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)で表される基を示す]で示されるアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

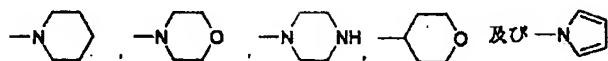
【請求項2】 一般式〔I〕において、Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；Rは

(1) $-COOR^7$ (式中、 R^7 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)、
 (2) $-X^1-A^1-COOR^7$
 (式中、 X^1 は $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 又は $-S(O)_p-$ (式中、 R^{15} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し、 p は0、1又は2を示す)を示し、 A^1 は C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を

よい「ヘテロ環基」における「ヘテロ環基」は、好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の5~7員ヘテロ環基」であり、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピ



【0095】からなる群より選択される基であり、特に好ましくは



【0097】からなる群より選択される基である。当該「ヘテロ環基」上の置換基としては、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルキルカルボニル基（アルキル部分の炭素数が1乃至4である）である。

【0098】「水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基」における「低級シクロアルキル」は、好ましくは C_{3-7} シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロヘキシル基である。当該「低級シクロアルキル基」は、水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される1乃至5個（好ましくは1乃至3個）の置換基で置換されていてもよい。当該「低級シクロアルキル基」上の置換基としては、好ましくは、水酸基、オキシ基、ハロゲン原子又は C_{1-4} アルキル基である。

【0099】Zにおける「アリール基」上の置換基である「ハロゲン原子」としては、上記定義の「ハロゲン原子」が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

【0100】Zにおける「アリール基」上の置換基である「アルキル基」は、炭素数1乃至8の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-プロピルブチル基、オクチル基等が挙げられる。

【0101】Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級ハロアルキル基」としては、上記定義の「低級ハロアルキル基」が挙げられ、好ましくは、 C_{1-4} ハロアルキル基である。

【0102】Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級アルキルアミノ基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するアルキルアミ

ノ基であり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。好ましくは、 C_{1-4} アルキルアミノ基である。

【0094】

【化10】

【0096】

【化11】

ノ基であり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。好ましくは、 C_{1-4} アルキルアミノ基である。

【0103】Zにおける「アリール基」上の置換基である「ジ（低級アルキル）アミノ基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するジアルキルアミノ基であり、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ（sec-ブチル）アミノ基、ジ（tert-ブチル）アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ（tert-ペンチル）アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。好ましくは、ジ（ C_{1-4} アルキル）アミノ基である。

【0104】Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級アルキルチオ基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するアルキルチオ基であり、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、 C_{1-4} アルキルチオ基である。

【0105】Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級アルコキシ基」は、上記定義の「低級アルコキシ基」であり、好ましくは、 C_{1-4} アルコキシ基である。

【0106】Zにおける「芳香族ヘテロ環基」は、好ま

4である)等が挙げられる。好ましい置換基は、ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基である。

【0079】 R^{13} における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいヘテロ環基」は、好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1〜3個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の5〜7員ヘテロ環基」であり、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロピラニル基である。

【0080】 R^{13} における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいヘテロ環基」は、次の中から選択される1〜3個の置換基で置換されてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基(アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である)等が挙げられる。

【0081】 R^{13} における「低級アルキルカルボニル基」は、水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい。

【0082】 R^{13} における「低級アルキルカルボニル基」上の置換基である低級アルコキシ基としては、前記定義の「低級アルコキシ基」が挙げられ、好ましくは C_{1-4} アルコキシ基である。

【0083】 R^{18} 及び R^{19} が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「低級シクロアルカン」とは、炭素数3乃至7のシクロアルカンであり、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びシクロヘプタンである。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルカンであり、特に好ましくはシクロペンタン又はシクロヘキサンである。

【0084】 R^{18} 及び R^{19} が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環」とは、好ましくは、「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1〜3個のヘテロ原子を含有してもよい飽和の5〜7員ヘテロ環」であり、具体的には、テトラヒドロピラン、チアン等が挙げられ、特に好ましくは、テトラヒドロピランである。

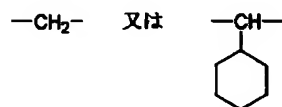
【0085】 A^2 における低級アルキレン基は、低級シクロアルキル基で置換されていてもよい。かかる低級シ

クロアルキル基としては、炭素数3乃至7のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

【0086】 A^2 における「低級シクロアルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基」としては、好ましくは「 C_{3-7} シクロアルキル基で置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基」であり、より好ましくは、

【0087】

【化9】



【0088】である。

【0089】 Z における「低級シクロアルキル基」は、好ましくは C_{3-7} シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、さらに好ましくはシクロヘキシル基である。

【0090】 Z における「低級シクロアルキル基」は、(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルキル基、(c) C_{1-4} ハロアルキル基、(d)カルボキシ基、(e) C_{3-7} シクロアルキル基、(f) C_{1-4} アルコキシ基、(g) C_{1-4} アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、又は(h)フェニル基で置換されていてもよく、当該フェニル基はさらに1乃至5個(好ましくは1乃至3個)のハロゲン原子で置換されていてもよい。かかる「低級シクロアルキル基」の置換基は、好ましくは1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり、より好ましくはフェニル基である。

【0091】 Z における「アリール基」は、好ましくはフェニル基、ビフェニリル基(例えば、2-ビフェニリル基、3-ビフェニリル基、4-ビフェニリル基)であり、より好ましくはフェニル基である。

【0092】 Z における「アリール基」は、次の中から選択される1乃至5個(好ましくは1乃至3個)の置換基で置換されていてもよい。

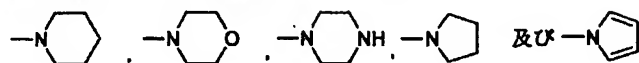
(a)低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)アルキル基、(f)低級ハロアルキル基、(g)低級アルキルアミノ基、(h)ジ(低級アルキル)アミノ基、(i)低級アルキルチオ基及び(j)低級アルコキシ基。

【0093】「低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されても

される1~3個のヘテロ原子を含有する、単環又は縮合環の5~14員芳香族ヘテロ環基を表し、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、ナフチリジニル基等が挙げられる。好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、単環又は縮合環の5~10員芳香族ヘテロ環基」であり、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等が挙げられる。特に好ましくは、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基である。

【0068】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 における「低級シクロアルキルアルキルオキシ基」は次の中から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）等が挙げられる。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 において、好ましい「置換されてもよい低級シクロアルキルアルキルオキシ基」としては、2-シクロヘキシルエチルオキシ基が挙げられる。

【0069】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 における「アラルキルオキシ基」は次の中から選択される1~3個の置換基



【0074】からなる群より選択されるヘテロ環であり、特に好ましくは

【0075】

【化8】



【0076】である。

【0077】 R^{13} における「低級アルキル基」は、 C_{3-7} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、

で置換されてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル（アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）基等が挙げられる。好ましい置換基は、カルボキシ基である。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 において、好ましい「置換されてもよいアラルキルオキシ基」としては、ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基等が挙げられる。

【0070】 R^8 における「低級アルキル基」は、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})$

(R^{12}) (R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

【0071】 R^8 における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいアリール基」は、次の中から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）等が挙げられる。好ましい置換基は、ハロゲン原子、 C_{1-4} ハロアルキル基である。

【0072】 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって形成してもよい、「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環」とは、好ましくは、「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよい飽和又は不飽和5~7員ヘテロ環」であり、具体的には、

【0073】

【化7】

置換されてもよいヘテロ環基及び水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

【0078】 R^{13} における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいアリール基」は、次の中から選択される1~3個の置換基で置換されてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数が1乃至

分」として前記定義の「アリール基」を有するアリールオキシ基であり、具体的にはフェノキシ基、ナフチルオキシ基、ビフェニルオキシ基（例えば、2-ビフェニルオキシ基、3-ビフェニルオキシ基、4-ビフェニルオキシ基）、アントリルオキシ基等が挙げられる。好ましくはフェノキシ基、ビフェニルオキシ基であり、より好ましくはフェノキシ基である。

【0057】「アラルキルオキシ基」とは、「アリール部分」として前記定義の「アリール基」を、「アルキル部分」として炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基を有するアラルキルオキシ基であり、具体的にはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシ基である。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 において C_{6-14} アリール C_{1-4} アルキルオキシ基である。

【0058】「低級シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。好ましくは、Zにおいて C_{3-7} シクロアルキル基である。

【0059】「低級シクロアルキルアルキルオキシ基」とは、「シクロアルキル部分」として前記定義の「低級シクロアルキル基」を有し、「アルキル部分」として前記定義の「低級アルキル基」を有するシクロアルキルアルキルオキシ基であり、具体的には、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロヘプチルメチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、2-シクロブチルエチルオキシ基、2-シクロペンチルエチルオキシ基、2-シクロヘキシルエチルオキシ基、2-シクロヘプチルエチルオキシ基、3-シクロヘキシルプロピルオキシ基、4-シクロヘキシルブチルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキルオキシ基であり、より好ましくは、 C_{5-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキルオキシ基であり、特に好ましくは、シクロヘキシル C_{1-4} アルキルオキシ基である。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 において C_{5-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキルオキシ基である。

【0060】「低級アルケニル基」とは、炭素数2乃至6の直鎖又は分岐鎖アルケニル基を表し、具体的にはビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数2乃至4の直鎖又は分岐鎖アルケニル基である。好ましくは、 R^{13} において C_{2-4} アルケニル基である。

【0061】「低級アルキルスルホニル基」とは、「アルキル部分」として前記定義の「低級アルキル基」を有するアルキルスルホニル基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、tert-ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは C_{1-4} アルキルスルホニル基である。好ましくは、 R^{13} において C_{1-4} アルキルスルホニル基である。

【0062】「低級アルキルカルボニル基」とは、「アルキル部分」として前記定義の「低級アルキル基」を有するアルキルカルボニル基であり、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。好ましくは「アルキル部分」が1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基である、 C_{1-4} アルキルカルボニル基である。好ましくは、 R^{13} において C_{1-4} アルキルカルボニル基である。

【0063】Rが $-COOR^7$ 又は $-X^1-A^1-COO$ R^7 で示される基であり、 R^7 が水素原子の場合、このカルボキシ基は塩を形成していてもよい。塩としてはアルカリ金属塩（例えば、カリウム塩、ナトリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等が挙げられる。好ましくはアルカリ金属塩である。

【0064】Rにおけるテトラゾリル基は、テトラゾール環がアルカリ金属塩を形成していてもよい。かかるアルカリ金属塩としては、カリウム塩、ナトリウム塩等が挙げられる。

【0065】 R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「低級シクロアルカン」とは、炭素数3乃至7のシクロアルカンであり、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びシクロヘプタンである。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルカンであり、特に好ましくはシクロペンタン又はシクロヘキサンである。

【0066】 R^9 及び R^{10} が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環」とは、好ましくは、「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1〜3個のヘテロ原子を含有してもよい飽和の5〜7員ヘテロ環」であり、具体的には、テトラヒドロピラン、チアン等が挙げられ、特に好ましくはテトラヒドロピランである。

【0067】Bにおける「芳香族ヘテロ環基」とは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択

は使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔48〕〔18〕記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を高脂血症の治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔49〕有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与すること、及び有効量の他の高脂血症治療薬を当該哺乳動物に投与することを含む、高脂血症の治療方法。

〔50〕高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である〔49〕記載の治療方法。

〔0048〕〔51〕スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される〔50〕記載の治療方法。

〔52〕有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与すること、及び有効量の他の糖尿病治療薬を当該哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

〔53〕糖尿病治療薬が、インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビッグアニド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される〔52〕記載の治療方法。

〔54〕糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔53〕記載の治療方法。

〔0049〕

【発明の実施の形態】本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。本明細書において、「 C_{1-6} 」は炭素数が1乃至6個であることを示す。「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

【0050】「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{19} において C_{1-4} アルキル基であり、 R^8 、 R^{16} 、 R^{17} において C_{1-6} アルキル基である。

【0051】「低級ハロアルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基が上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたハロアルキル基を表し、具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、プロモメチル基、クロロメチル基、1, 2-ジクロロメチル基、2, 2-ジクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖ハロアルキル基であり、特に好ましくはトリフルオロメチル基である。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 において C_{1-4} ハロアルキル基である。

【0052】「低級アルキレン基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキレン基であり、特に好ましくはメチレン基である。好ましくは、 A^1 、 A^2 において C_{1-4} アルキレン基である。

【0053】「低級アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を表し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基である。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 において C_{1-4} アルコキシ基である。

【0054】「低級ハロアルコキシ基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基が、上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたハロアルコキシ基を表し、具体的にはフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、プロモメチルオキシ基、クロロメチルオキシ基、1, 2-ジクロロメチルオキシ基、2, 2-ジクロロメチルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖ハロアルコキシ基であり、特に好ましくはトリフルオロメチルオキシ基である。好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 において C_{1-4} ハロアルコキシ基である。

【0055】「アリール基」とは、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基を表し、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基（例えば、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基等）、アントリル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基、ビフェニル基であり、より好ましくはフェニル基である。好ましくは、 R^{16} 、 R^{17} 、B、Zにおいて C_{6-14} アリール基である。

【0056】「アリールオキシ基」とは、「アリール部

に記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する高脂血症治療用医薬組成物。

〔22〕 他的高脂血症治療薬との併用のための〔18〕記載の医薬組成物。

〔23〕 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である〔22〕記載の医薬組成物。

〔24〕 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される〔23〕記載の医薬組成物。

〔25〕 他の糖尿病治療薬との併用のための〔18〕記載の医薬組成物。

【0043】〔26〕 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための〔25〕記載の医薬組成物。

〔27〕 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔26〕記載の医薬組成物。

〔28〕 他的高脂血症治療薬との併用のための〔20〕記載の医薬組成物。

〔29〕 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である〔28〕記載の医薬組成物。

〔30〕 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される〔29〕記載の医薬組成物。

【0044】〔31〕 他の糖尿病治療薬との併用のための〔20〕記載の医薬組成物。

〔32〕 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための〔31〕記載の医薬組成物。

〔33〕 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔32〕記載の医薬組成物。

〔34〕 他的高脂血症治療薬との併用のための〔21〕記載の医薬組成物。

〔35〕 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である

〔34〕記載の医薬組成物。

【0045】〔36〕 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群から選ばれる〔35〕記載の医薬組成物。

〔37〕 他の糖尿病治療薬との併用のための〔21〕記載の医薬組成物。

〔38〕 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための〔37〕記載の医薬組成物。

〔39〕 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔38〕記載の医薬組成物。

〔40〕 有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、蛋白質チロシンホスファターゼ1Bの阻害方法。

【0046】〔41〕 有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

〔42〕 有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、高脂血症の治療方法。

〔43〕 蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害剤を製造するための〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。

〔44〕 糖尿病治療薬を製造するための〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。

〔45〕 高脂血症治療薬を製造するための〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。

【0047】〔46〕 〔18〕記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を蛋白質チロシンホスファターゼ1Bの阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔47〕 〔18〕記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病の治療用途に使用することができる、また

リアル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示し、 m は0又は1を示す)で表される基を示す[4]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0037】[6] R が $-N^1-A^1-COOR^7$ (式中、各記号は[3]に記載の通りである)である[5]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[7] R が $-COOR^7$ (式中、 R^7 は水素原子を示す)である[5]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[8] R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が水素原子である[7]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[9] B がフェニル基、チアゾリル基、ヒリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基又はベンゾオキサゾリル基である[8]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[10] B がフェニル基である[9]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[11] R^5 が水素原子である[10]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0038】[12] R^6 において、 Z が(1) C_{3-7} シクロアルキル基(当該 C_{3-7} シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-8} アルキル基、(f) C_{1-4} ハロアルキル基、(g) C_{1-4} アルキルアミノ基、(h)ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、(i) C_{1-4} アルキルチオ基及び(j) C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)又は(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は、(a)ヘテロ環基、(b) C_{1-4} アルキル基及び(c)ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示す[11]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0039】[13] Z が(a) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-8} アルキル基、(f) C_{1-4} ハロ

アルキル基、(g) C_{1-4} アルキルアミノ基、(h)ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、(i) C_{1-4} アルキルチオ基及び(j) C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール基を示す[12]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0040】[14] Z が(a)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基、(b) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基(当該ヘテロ環基はピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基及びピロリル基からなる群より選択される)及び(c) C_{1-8} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基である[13]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[15] Z が水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基で置換されたフェニル基を示す[14]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0041】[16] R^6 において、 Y が $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 又は $-N(R^{14})-CO-$ (式中、 R^{13} は水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{2-4} アルケニル基を示し、当該 C_{1-4} アルキル基は C_{3-7} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロ環基及び水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^{14} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)を示し、 s 1が1である[13]又は[14]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[17] R^6 において、 A^2 がメチレン基である[16]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[18] [1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する医薬組成物。

[19] [1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害用医薬組成物。

[20] [1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する糖尿病治療用医薬組成物。

【0042】[21] [1]乃至[17]のいずれか

基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)C₁₋₈アルキル基、(f)C₁₋₄ハロアルキル基、(g)C₁₋₄アルキルアミノ基、(h)ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、(i)C₁₋₄アルキルチオ基及び(j)C₁₋₄アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は(a)C₁₋₄アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)C₁₋₆アルキル基、(c)ハロゲン原子又はC₁₋₄ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基、(d)ハロゲン原子、(e)C₁₋₄ハロアルキル基、(f)カルボキシ基、(g)C₃₋₇シクロアルキル基及び(h)C₁₋₄アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(4)インダニル基又は(5)ピペラジニル基(当該ピペラジニル基は(a)フェニル基、(b)フェニルC₁₋₄アルキル基、(c)ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び(d)フェニルC₁₋₄アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)で表される基を示す[1]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0035】[3] Wが硫黄原子又は酸素原子であり、Rが(1)-COOR⁷(式中、R⁷は水素原子を示す)、(2)-X¹-A¹-COOR⁷(式中、X¹は-O-を示し、A¹はC₁₋₄アルキレン基を示し、R⁷は水素原子を示す)又は(3)テトラゾリル基を示し、R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₄アルキルオキシ基又は(5)置換されてもよいアラルキルオキシ基を示し；Aは-(CH₂)_s-X-(式中、Xは-N(R⁸)-、-C(R⁹)(R¹⁰)-又は-CO-(式中、R⁸は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し、当該C₁₋₆アルキル基はC₁₋₄アルコキシ基、アリールオキシ基、-N(R¹¹)(R¹²)(R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁₋₄アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、C₃₋₇シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、R⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁₋₄アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあってC₃₋₇シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、mは0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し；Bはアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し；R⁵は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)C₁₋₄アルキル基又は(4)C₁₋₄アルコキシ基を示

し；R⁶は-(Y)_{s1}-(A²)_s-Z(式中、s₁及びsは、それぞれ独立して、0又は1を示し、Yは-O-、-S(O)_t、-N(R¹³)-、-N(R¹⁴)-CO-又は-N(R¹⁴)-SO₂-(式中、tは0、1又は2を示し、R¹³は(1)水素原子、(2)C₁₋₄アルキル基(当該C₁₋₄アルキル基は(a)C₃₋₇シクロアルキル基、(b)置換されてもよいアリール基、(c)置換されてもよいヘテロ環基及び(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)C₂₋₄アルケニル基、(4)C₁₋₄アルキルスルホニル基又は(5)C₁₋₄アルキルカルボニル基(当該C₁₋₄アルキルカルボニル基は水酸基又はC₁₋₄アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、R¹⁴は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示す)を示し、A²はC₃₋₇シクロアルキル基で置換されてもよいC₁₋₄アルキレン基を示し、Zは(1)C₃₋₇シクロアルキル基(当該C₃₋₇シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a)C₁₋₄アルキル基若しくはC₁₋₄アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC₁₋₄アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)C₁₋₈アルキル基、(f)C₁₋₄ハロアルキル基、(g)C₁₋₄アルキルアミノ基及び(h)ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、(i)C₁₋₄アルキルチオ基及び(j)C₁₋₄アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は(a)ヘテロ環基、(b)C₁₋₄アルキル基及び(c)ハロゲン原子又はC₁₋₄ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(4)インダニル基又は(5)ピペラジニル基(当該ピペラジニル基は(a)フェニル基、(b)フェニルC₁₋₄アルキル基及び(c)フェニルC₁₋₄アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい)で表される基を示す[2]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0036】[4] Wが硫黄原子であり、mが0又は1である[3]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[5] Aが-(CH₂)_s-X-(式中、Xが-N(R⁸)-C(R⁹)(R¹⁰)-又は-CO-(式中、R⁸は水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し、当該C₁₋₆アルキル基はC₁₋₄アルコキシ基、アリールオキシ基、-N(R¹¹)(R¹²)(R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC₁₋₄アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、C₃₋₇シクロアルキル基及び置換されてもよいア

くは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に低級シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 A^2 は低級シクロアルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を示し、 Z は(1)低級シクロアルキル基(当該低級シクロアルキル基は置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a)低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)アルキル基、(f)低級ハロアルキル基、(g)低級アルキルアミノ基、(h)ジ(低級アルキル)アミノ基、(i)低級アルキルチオ基及び(j)低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)置換されてもよい芳香族ヘテロ環基、(4)インダニル基又は(5)ピペラジニル基(当該ピペラジニル基は(a)フェニル基、(b)フェニル低級アルキル基、(c)ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び(d)フェニル低級アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)で表される基を示す)で示されるアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【0034】[2] 一般式[1]において、 W は硫黄原子又は酸素原子を示し； R は

(1) $-COOR^7$ (式中、 R^7 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)、

(2) $-X^1-A^1-COOR^7$

(式中、 X^1 は $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 又は $-S(O)_p-$ (式中、 R^{15} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し、 p は0、1又は2を示す)を示し、 A^1 は C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)又は(3)テトラゾリル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキルオキシ基、(5)置換されてもよいアラルキルオキシ基、(6)シアノ基、(7)ニトロ基、(8) C_{1-4} アルキル基、(9) C_{1-4} ハロアルキル基、(10) C_{1-4} アルコキシ基又は(11) C_{1-4} ハロアルコキシ基を示し； A は $-(CH_2)_q-X-$ (式中、 X は $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-N(R^8)-$ (式中、 R^8 は水素原子、 $-SO_2R^{16}$ (R^{16} は C_{1-6} アルキル基又はアリール基を示す)又は C_{1-6} アルキル基を示し、当該 C_{1-6} アルキル基は C_{1-4} アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})(R^{11}$ 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C

$_{1-4}$ アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に、 C_{3-7} シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 m は0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し； B はアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し； R^5 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3) C_{1-4} アルキル基、(4) C_{1-4} アルコキシ基、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7) C_{1-4} ハロアルキル基又は(8) $-S(O)_r-R^{17}$ (R^{17} は C_{1-6} アルキル基又はアリール基を示し、 r は0、1又は2を示す)を示し； R^6 は $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$ (式中、 $s1$ 及び s は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 Y は $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{14})-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-$ 又は $-CO-$ (式中、 t は0、1又は2を示し、 R^{13} は(1)水素原子、(2) C_{1-4} アルキル基(当該 C_{1-4} アルキル基は(a) C_{3-7} シクロアルキル基、(b)置換されてもよいアリール基、(c)置換されてもよいヘテロ環基及び(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3) C_{2-4} アルケニル基、(4) C_{1-4} アルキルスルホニル基又は(5) C_{1-4} アルキルカルボニル基(当該 C_{1-4} アルキルカルボニル基は水酸基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、 R^{14} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に、 C_{3-7} シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 A^2 は C_{3-7} シクロアルキル基で置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基を示し、 Z は(1) C_{3-7} シクロアルキル基(当該 C_{3-7} シクロアルキル基はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a) C_{1-4} アルキル基及び C_{1-4} アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル

【特許文献16】米国特許第6,001,867号明細書

【特許文献17】米国特許第6,057,316号明細書

【特許文献18】米国特許第6,063,815号明細書

【特許文献19】国際特許第00/45635号パンフレット

【特許文献20】特表2000-504039号公報

【特許文献21】特開平4-154773号公報

【特許文献22】国際公開第94/08982号パンフレット

【特許文献23】国際公開第02/39997号パンフレット

【非特許文献1】J. Biol. Chem., 1995年, 第270巻, p. 7724-7730

【非特許文献2】J. Biochem. (Tokyo), 1998年, 第123巻, p. 813-820

【非特許文献3】Science, 1999年, 第283巻, p. 1544-1548

【0029】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたPTP1B阻害作用を有し、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬又は肥満症、神経変性疾患等の疾患の治療薬として有用な化合物を提供することである。また、本発明の目的は、PTP1B阻害剤、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬を提供することである。

【0030】

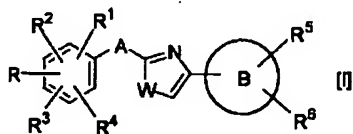
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、下記一般式

〔I〕で示されるアゾール化合物が優れたPTP1B阻害作用を有し、PTP1B阻害剤、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明は下記〔1〕乃至〔54〕に示す化合物及びその医薬用途に関する。

【0031】〔1〕 一般式〔I〕

【0032】

〔化6〕



【0033】〔式中、Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；Rは

(1) $-\text{COOR}^7$ (式中、 R^7 は水素原子又は低級アルキル基を示す)、

(2) $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^7$

(式中、 X^1 は $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_t-$ (式中、 R^{15} は水素原子又は低級アルキル基を示し、

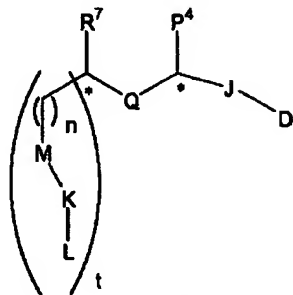
p は0、1又は2を示す)を示し、 A^1 は低級アルキレン基を示し、 R^7 は水素原子又は低級アルキル基を示す)又は(3)テトラゾリル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)置換されてもよい低級シクロアルキルアルキルオキシ基、(5)置換されてもよいアラルキルオキシ基、(6)シアノ基、(7)ニトロ基、(8)低級アルキル基、(9)低級ハロアルキル基、(10)低級アルコキシ基又は(11)低級ハロアルコキシ基を示し； A は $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-$ (式中、 X は $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^8)-$ (式中、 R^8 は水素原子、 $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ (R^{16} は低級アルキル基又はアリール基を示す)又は低級アルキル基を示し、当該低級アルキル基は低級アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ (R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって低級シクロアルカン形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 m は0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し； B はアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し； R^5 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)低級アルキル基、(4)低級アルコキシ基、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7)低級ハロアルキル基又は(8) $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}^{17}$ (R^{17} は低級アルキル基又はアリール基を示し、 t は0、1又は2を示す)を示し； R^6 は $-(\text{Y})_{s1}-(\text{A}^2)_{s2}-\text{Z}$ (式中、 $s1$ 及び $s2$ は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 Y は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18})(\text{R}^{19})-$ 又は $-\text{CO}-$ (式中、 t は0、1又は2を示し、 R^{13} は(1)水素原子、(2)低級アルキル基 (当該低級アルキル基は(a)低級シクロアルキル基、(b)置換されてもよいアリール基、(c)置換されてもよいヘテロ環基及び(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)低級アルケニル基、(4)低級アルキルスルホニル基又は(5)低級アルキルカルボニル基 (当該低級アルキルカルボニル基は水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、 R^{14} は水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素原子若し

ケニル基、アリールオキシカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルキルスルホニル基、アリールアルキル基、置換されてもよいアシル基、アリール基又は最大4のヘテロ原子で置換されていてもよいC₃₋₈の環を示す)を、P^{2a}、P^{2b}、P^{3a}及びP^{3b}はそれぞれ独立して水素原子又は置換されてもよい直鎖、分枝鎖若しくは環状のC₁₋₅アルキル基を、Gは連結部位を、Mはアンカー部位を、Jは結合、アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を示し、Dは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基若しくはアリール基を示すか又はG、M若しくはQと結合して環を形成しても良く、tは0又は1を、pは0又は1乃至5の整数を、qは0又は1乃至3の整数を示す]で示される化合物が記載されており、各一般式中のアンカー部位の例として-NR¹R²、-CONR¹R²、-S(O)₂NR¹R²、-S(O)₀₋₂R¹、-NR¹R²、-O(CR¹R²)₀₋₂CF₃、-COR¹、-CO₂R¹若しくは-OR¹(式中、R¹、R²はそれぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を示す)で置換されるアリール基又はヘテロアリール基を置換基として有するチアゾール基及びオキサゾール基が、連結部位の例として共有結合及びC₁₋₆アルキル基が、それぞれ記載されている。

【0024】さらには、一般式

【0025】

【化5】



【0026】〔式中、Mは炭素環基、ヘテロ環基又はCONR¹R²(式中、R¹、R²はそれぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を示す)を、Qは結合、酸素原子、硫黄原子、CR³OH、CR³SH、CR³NR^{3a}R^{3b}、NR³、(CR³R^{3a})_n、O(CR³R^{3b})_n又は(CR³R^{3a})_nO(CR^{3b}R^{3c})_n(式中、nは0又は1乃至3の整数を示し、R³、R^{3a}、R^{3b}及びR^{3c}はそれぞれ独立して水素原子、置換されてもよい分枝鎖、環状若しくは直鎖のC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アシル基、アリールアルキル基、アリールオキシカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルキルスルホニル基又はアリール基を示す)を、Kは独立して選択される副次連結部位

を、Lは独立して選択される副次アンカー部位を、P⁴は水素原子、カルボキシ基、(CH₂)₁₋₄SP⁴、切断可能なプロドラッグ部位、COOP⁴又はCONP⁴P⁴を、R⁷は水素原子、カルボキシ基、アロイル基、アリール基、COOR⁷、C(O)NR⁷R⁷、水酸基、エーテル、チオール、(CH₂)₁₋₄SR⁷、ヘテロ環基又は切断可能なプロドラッグ部位を、P⁴、P⁴、R⁷及びR⁷はそれぞれ独立して水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を、nは0又は1乃至4の整数を、Dは水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アミン、水酸基、アルキニル基、アリール基又はヘテロアリール基を、tは0又は1を示す]で示される化合物が記載されており、副次連結部位には共有結合を、副次アンカー部位には置換されてもよいアリール基を、それぞれ含むことが記載されている。

【0027】しかしながら、同公報には、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示はなく、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)-2調節剤として有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0028】

【特許文献1】国際公開第00/17211号パンフレット

【特許文献2】特表平11-508919号公報

【特許文献3】米国特許第5,770,620号明細書

【特許文献4】国際公開第98/27092号パンフレット

【特許文献5】米国特許第6,080,772号明細書

【特許文献6】国際公開第99/58522号パンフレット

【特許文献7】国際公開第99/58511号パンフレット

【特許文献8】国際公開第99/58521号パンフレット

【特許文献9】米国特許第6,110,962号明細書

【特許文献10】国際公開第99/58518号パンフレット

【特許文献11】国際公開第99/61419号パンフレット

【特許文献12】国際公開第99/58520号パンフレット

【特許文献13】国際公開第99/61435号パンフレット

【特許文献14】米国特許第6,103,708号明細書

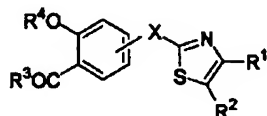
【特許文献15】米国特許第6,110,963号明細書

して有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0015】特許文献21：特開平4-154773号公報には、一般式

【0016】

【化2】



【0017】〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ピリジル基又は置換ピリジル基を、 R^3 は水酸基、低級アルコキシ基又は $-N(R^5)(R^6)$ 〕

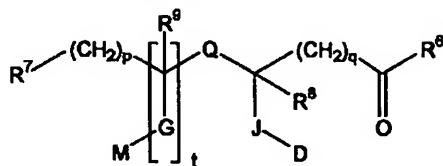
〔式中、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す〕で示される基を、 R^4 は水素原子又は低級アルキル基を、 X はアミノ基、アミド基、カルボニル基、アルキレン基、酸素原子又は硫黄原子を示す〕で示されるチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報には、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示はなく、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は、抗炎症剤として有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0018】特許文献22：国際公開第94/08982号パンフレットには、4-フェニルチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報の化合物は、チアゾール環の4位にフェニル基を有し、この4位のフェニル基の2位にハロゲン等の置換基を有するものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は有害生物防除剤として有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0019】特許文献23：国際公開第02/39997号パンフレットには、一般式

【0020】

【化3】

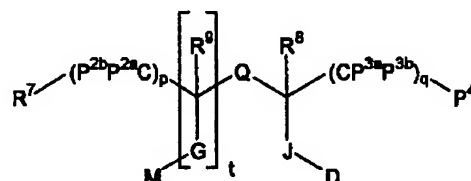


【0021】〔式中、 R^6 は水酸基又は保護性プロドラッグ部位を、 R^7 は水素原子、カルボキシ基、アリールアミノカルボニル基、アロイル基、アリール基、アルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、アルケニ

ルアミノカルボキシ基、水酸基、アルコキシ基、エーテル、チオール、アミノ基含有ヘテロ環基又は保護性プロドラッグ部位を、 R^8 はDと結合して環を形成しても良い水素原子又はアルキル基を、 R^9 は低級アルキル基又は水素原子を、Qは結合、酸素原子、硫黄原子、 CR^3 OH、 CR^3 SH、 $CR^3NR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^3 、 $(CR^3R^{3a})_n$ 、 $O(CR^3R^{3b})_n$ 又は $(CR^3R^{3a})_nO(CR^3R^{3b}R^{3c})_n$ 〔式中、nは0又は1乃至3の整数を示し、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} はそれぞれ独立して水素原子、置換されてもよい直鎖、環状若しくは分枝鎖の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アシル基、アリールアルキル基、アリールオキシカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルキルスルホニル基又はアリール基を示す〕を、Gは連結部位を、Mはアンカ一部位を、Jは結合、アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を、DはG、M又はQと結合して環を形成しても良い水素原子、アルコキシ基、アミン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基又はヘテロアリール基を、tは0又は1を、pは0又は1乃至5の整数を、qは0又は1乃至3の整数を示す〕、並びに、一般式

【0022】

【化4】



【0023】〔式中、 P^4 はカルボキシ基、切断可能なプロドラッグ部位、 $COOP^4$ 、 $(CH_2)_{1-4}SP^4$ 又は $C(O)NP^4P^4$ を、 R^7 は水素原子、カルボキシ基、置換されてもよい低級アルキルエステル、低級アルケニルエステル、低級アルキルで置換される第2アミンの付加したエステル、アリールアミノカルボニル基、アロイル基、アリール基、アルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、 $COOR^7$ 、 $CONR^7R^{7'}$ 、水酸基、エーテル、チオール、アミノ基、 $(CH_2)_{1-4}SR^7$ 、ヘテロ環基又は切断可能なプロドラッグ部位を、 P^4 、 P^4 、 R^7 及び $R^{7'}$ はそれぞれ独立して水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を、 R^8 は水素原子、アルキル基又はDとの共有結合を、 R^9 は低級アルキル基又は水素原子を、Qは結合、酸素原子、硫黄原子、 CR^3OH 、 CR^3SH 、 $CR^3NR^{3a}R^{3b}$ 、 NR^3 、 $(CR^3R^{3a})_n$ 、 $O(CR^3R^{3b})_n$ 又は $(CR^3R^{3a})_nO(CR^3R^{3b}R^{3c})_n$ 〔式中、nは0又は1乃至3の整数を示し、 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} はそれぞれ独立して水素原子、置換されてもよい C_{1-6} の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基、 C_{2-6} の直鎖若しくは分枝鎖アル

減少し、インスリン抵抗性を誘導すること（非特許文献1：J. Biol. Chem., 1995年, 第270巻, p. 7724-7730；非特許文献2：J. Biochem. (Tokyo), 1998年, 第123巻, p. 813-820）、PTP1Bの野生型の導入で糖輸送体GLUT4のトランスロケーションが障害され、ホスファターゼ活性欠損ミュータントではその効果が認められなかったこと、更に最近、PTP1Bのノックアウトマウスでインスリン感受性が増強し、また高脂肪食に対して肥満抵抗性となると報告されたこと（非特許文献3：Science, 1999年, 第283巻, p. 1544-1548）から、この酵素がインスリン抵抗性改善の一つのターゲットとなり得る可能性があることが示唆されている。現に、チロシンホスファターゼ阻害薬として以前から知られているバナジン酸が動物実験等においてインスリン抵抗性改善効果を示すことが認められている。

【0007】従って、このようなチロシンホスファターゼ、特にPTP1Bの異常活性化を抑制及び／又は阻害する薬物は、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び／又は糖耐性を改善し、インスリンの細胞内シグナル伝達を正常に戻すような新しいタイプの糖尿病治療薬となり得る。また、肥満症、神経変性疾患等、様々な疾病治療薬への応用も期待できる。

【0008】最近に至り、このように蛋白質チロシンホスファターゼを阻害することで糖尿病等の疾患の治療を行うことを目的とした化合物について種々の報告がなされている。

【0009】例えば、特許文献1：国際公開第00/17211号パンフレットには、PTP1B阻害作用を有するホスホン酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0010】特許文献2：特表平11-508919号公報（特許文献3：米国特許第5,770,620号明細書）には、蛋白質チロシンホスファターゼ阻害剤として有用なアリールアクリル酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0011】特許文献4：国際公開第98/27092号パンフレット（特許文献5：米国特許第6,080,772号明細書）には、蛋白質チロシンホスファターゼ阻害作用を有するチアゾール化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0012】特許文献6：国際公開第99/58522号パンフレットにはナフト[2,3-B]ヘテロアル-

4-イル誘導体が、特許文献7：国際公開第99/58511号パンフレットにはオキサ／チアゾール-アリーール-カルボン酸誘導体が、特許文献8：国際公開第99/58521号パンフレット及び特許文献9：米国特許第6,110,962号明細書には11-アリーール-ベンゾ[B]ナフト[2,3-D]フラン及び11-アリーール-ベンゾ[B]ナフト[2,3-D]チオフェン誘導体が、特許文献10：国際公開第99/58518号パンフレットにはビフェニル-オキソ-酢酸誘導体が、特許文献11：国際公開第99/61419号パンフレットには2,3,5-置換ビフェニル誘導体が、特許文献12：国際公開第99/58520号パンフレットにはビフェニル-スルホニル-アリーール-カルボン酸誘導体が、特許文献13：国際公開第99/61435号パンフレットにはベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びインドール誘導体が、特許文献14：米国特許第6,103,708号明細書にはフラン、ベンゾフラン及びチオフェン誘導体が、特許文献15：米国特許第6,110,963号明細書にはアリーール-オキソ-酢酸誘導体が、特許文献16：米国特許第6,001,867号明細書には1-アリーール-ジベンゾチオフェン誘導体が、特許文献17：米国特許第6,057,316号明細書には4-アリーール-1-オキサ-9-チア-シクロペンタ[B]フルオレン誘導体が、特許文献18：米国特許第6,063,815号明細書にはベンゾフェノン誘導体が、それぞれ蛋白質チロシンホスファターゼ阻害作用を有するとして開示されている。しかしながら、これら公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

【0013】また、チアゾール又はオキサゾール構造を有する化合物として次のものが報告されている。特許文献19：国際公開第00/45635号パンフレットには、2-置換チアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報の化合物は、チアゾール環の2位の置換基の末端にカルバモイル基を有するものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は抗菌剤、鎮痛剤として有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0014】特許文献20：特表2000-504039号公報には、2-アニリノ-4-フェニルチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報の化合物は、チアゾール環の2位に水酸基又はカルボキシル基で置換されているアニリノ基を、4位にフェニル基を有し、この4位のフェニル基の2位に置換基を有するものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物はCRF (corticotropin releasing factor) アンタゴニストと

素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための請求項31記載の医薬組成物。

【請求項33】 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項32記載の医薬組成物。

【請求項34】 他の高脂血症治療薬との併用のための請求項21記載の医薬組成物。

【請求項35】 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項34記載の医薬組成物。

【請求項36】 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群から選ばれる請求項35記載の医薬組成物。

【請求項37】 他の糖尿病治療薬との併用のための請求項21記載の医薬組成物。

【請求項38】 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための請求項37記載の医薬組成物。

【請求項39】 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項38記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なアゾール化合物に関するものであり、更に詳しくは蛋白質チロシンホスファターゼ1B (PTP1B; Protein Tyrosine Phosphatase 1B) 阻害活性を有するアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩、及びそれを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病は、慢性的な高血糖状態を主徴とした様々な代謝異常を引き起こす疾患であり、口渇、多飲、多尿、体重減少等、高血糖に基づく様々な症状を示す。また、このような高血糖状態が長く続くと網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等のいろいろな合併症を起こすことも知られている。

【0003】糖尿病は大別すると、膵 β 細胞の損傷・破壊によって絶対的なインスリン欠乏を起こすI型糖尿病

(IDDM; インスリン依存型糖尿病)と、インスリン抵抗性とインスリン分泌低下によって相対的なインスリン欠乏を起こすII型糖尿病(NIDDM; インスリン非依存型糖尿病)、及び遺伝子の異常や他の疾患等に伴い二次的に発症する特殊な糖尿病と、妊娠糖尿病の四つの型に分けられ、また発症当初は、II型糖尿病と診断された者の中には、経過と共に次第にインスリン分泌能が低下し、ついにはI型糖尿病に至る場合もある。

【0004】ところで、生体の糖代謝をみると、生体のエネルギー源や構成成分となる材料は断続的に体内に取り込まれているのに対し、例えば脳は間断なくグルコースを消費している。このような状況の中で、血糖値はほぼ一定に保たれており、このような血糖調節を可能にしているのは、血糖調節に係わるホルモン、臓器での代謝、臓器間での糖質等のやりとりの相互作用である。その中でも、特に血糖調節に係わるホルモンであるインスリンの作用は重要であり、その障害、即ちインスリン抵抗性やインスリン分泌低下が、糖尿病に深く関与していると考えられている。

【0005】インスリンは膵 β 細胞から分泌されて、その標的細胞である骨格筋細胞や脂肪細胞の膜表面にあるインスリン受容体に結合した後、細胞内ドメインのチロシン残基が自己リン酸化される。その後、インスリン受容体の基質であるIRS (insulin receptor substrate)、APS (adapter protein containing PH and SH2 domain) 等のチロシン残基がリン酸化され、PI $_3$ キナーゼ-Akt経路が活性化することによりグルコーストランスポーターを細胞膜上へと移行させグルコースの取り込みが起こり、血中の糖濃度が低下する。一方で、このインスリンによる細胞内シグナル伝達を負に調整するチロシン脱リン酸化を行うチロシンホスファターゼも存在し、その活性化を抑制している。このように、チロシンリン酸化がインスリン作用における中心的役割を担っているが、チロシンリン酸化がリン酸化酵素であるチロシンキナーゼと脱リン酸化酵素であるチロシンホスファターゼの活性のバランスによって決まることを考えれば、チロシンホスファターゼはチロシンキナーゼと共にインスリンシグナル伝達に直接的に関与する重要な調節的役割を果たしていると考えられる。

【0006】現在、チロシンホスファターゼは大きな遺伝子ファミリーを形成し、70数種類以上のアイソザイムが報告されているが、その中でも蛋白質チロシンホスファターゼ1B (PTP1B; Protein Tyrosine Phosphatase 1B) がインスリンシグナル伝達に特異的なホスファターゼであると考えられている。特に、高ブドウ糖培養でPTP1Bの遺伝子発現が増加することを認め、その細胞内局在が変化しインスリン受容体やIRS-1のチロシンリン酸化が

からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)又は(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は、(a)ヘテロ環基、(b) C_{1-4} アルキル基及び(c)ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示す請求項1記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項13】 Zが(a) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-8} アルキル基、(f) C_{1-4} ハロアルキル基、(g) C_{1-4} アルキルアミノ基、(h)ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、(i) C_{1-4} アルキルチオ基及び(j) C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール基を示す請求項1記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項14】 Zが(a)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基、(b) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基(当該ヘテロ環基はピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基及びピロリル基からなる群より選択される)及び(c) C_{1-8} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基である請求項1記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項15】 Zが水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基で置換されたフェニル基を示す請求項1記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項16】 R^6 において、Yが $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 又は $-N(R^{14})-CO-$ (式中、 R^{13} は水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は C_{2-4} アルケニル基を示し、当該 C_{1-4} アルキル基は C_{3-7} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロ環基及び水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^{14} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)を示し、s1が1である請求項13又は14記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項17】 R^6 において、 A^2 がメチレン基である請求項16記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項18】 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項19】 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害用医薬組成物。

【請求項20】 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む糖尿病治療用医薬組成物。

【請求項21】 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む高脂血症治療用医薬組成物。

【請求項22】 他的高脂血症治療薬との併用のための請求項18記載の医薬組成物。

【請求項23】 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項22記載の医薬組成物。

【請求項24】 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される請求項23記載の医薬組成物。

【請求項25】 他の糖尿病治療薬との併用のための請求項18記載の医薬組成物。

【請求項26】 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための請求項25記載の医薬組成物。

【請求項27】 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項26記載の医薬組成物。

【請求項28】 他的高脂血症治療薬との併用のための請求項20記載の医薬組成物。

【請求項29】 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項28記載の医薬組成物。

【請求項30】 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される請求項29記載の医薬組成物。

【請求項31】 他の糖尿病治療薬との併用のための請求項20記載の医薬組成物。

【請求項32】 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿

少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒になって C_{3-7} シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 m は0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し; B はアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し; R^5 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3) C_{1-4} アルキル基又は(4) C_{1-4} アルコキシ基を示し; R^6 は $-(Y)_{s1}-(A^2)_{s2}-Z$ (式中、 $s1$ 及び $s2$ は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 Y は $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 又は $-N(R^{14})-SO_2-$ (式中、 t は0、1又は2を示し、 R^{13} は(1)水素原子、(2) C_{1-4} アルキル基(当該 C_{1-4} アルキル基は(a) C_{3-7} シクロアルキル基、(b)置換されてもよいアリール基、(c)置換されてもよいヘテロ環基及び(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3) C_{2-4} アルケニル基、(4) C_{1-4} アルキルスルホン基又は(5) C_{1-4} アルキルカルボニル基(当該 C_{1-4} アルキルカルボニル基は水酸基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、 R^{14} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示す)を示し、 A^2 は C_{3-7} シクロアルキル基で置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基を示し、 Z は(1) C_{3-7} シクロアルキル基(当該 C_{3-7} シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-8} アルキル基、(f) C_{1-4} ハロアルキル基、(g) C_{1-4} アルキルアミノ基及び(h)ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、(i) C_{1-4} アルキルチオ基及び(j) C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は、(a)ヘテロ環基、(b) C_{1-4} アルキル基及び(c)ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(4)インダニル基又は(5)ビペラジニル基(当該ビペラジニル基は(a)フェニル基、(b)フェニル C_{1-4} アルキル基及び(c)フェニル C_{1-4} アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい)で表される基を示す請求項2記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラ

ツグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、

【請求項4】 Wが硫黄原子であり、mが0又は1である請求項3記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項5】 Aが $-(CH_2)_n-X-$ （式中、Xが $-N(R^8)-$ （式中、 R^8 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、当該 C_{1-6} アルキル基は C_{1-4} アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$ （ R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むしてもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい）、カルボキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい）を示し、 m は0又は1を示す）で表される基を示す請求項4記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、

【請求項6】 Rが-X¹-A¹-COOR⁷（式中、各記号は請求項3に記載の通りである）である請求項5記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項7】 Rが-COOR⁷（式中、R⁷は水素原子を示す）である請求項5記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、

【請求項8】 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が水素原子である請求項7記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項9】 Bがフェニル基、チアゾリル基、ヒリジ
ル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基又は
ベンゾオキサゾリル基である請求項8記載のアゾール化
合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許
容し得る塩。

【請求項10】 Bがフェニル基である請求項9記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項 11】 R⁵が水素原子である請求項 10 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項12】 R^6 において、Zが(1) C_{3-7} シクロアルキル基（当該 C_{3-7} シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい）、(2)アリール基（当該アリール基は(a) C_{1-4} アルキル基若しくは C_{1-4} アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-8} アルキル基、(f) C_{1-4} ハロアルキル基、(g) C_{1-4} アルキルアミノ基、(h)ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ基、(i) C_{1-4} アルキルチオ基及び(j) C_{1-4} アルコキシ基

示す)又は(3)テトラゾリル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキルオキシ基、(5)置換されてもよいアラキルオキシ基、(6)シアノ基、(7)ニトロ基、(8) C_{1-4} アルキル基、(9) C_{1-4} ハロアルキル基、(10) C_{1-4} アルコキシ基又は(11) C_{1-4} ハロアルコキシ基を示し； A は $-(CH_2)_m-X-$ (式中、 X は $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-N(R^8)-$ (式中、 R^8 は水素原子、 $-SO_2R^{16}$ (R^{16} は C_{1-6} アルキル基又はアリール基を示す)又は C_{1-6} アルキル基を示し、当該 C_{1-6} アルキル基は C_{1-4} アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})(R^{11}$ 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって C_{3-7} シクロアルカン形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 m は0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し； B はアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し； R^5 は(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3) C_{1-4} アルキル基、(4) C_{1-4} アルコキシ基、(5)シアノ基、(6)ニトロ基、(7) C_{1-4} ハロアルキル基又は(8) $-S(O)_t-R^{17}$ (R^{17} は C_{1-6} アルキル基又はアリール基を示し、 t は0、1又は2を示す)を示し； R^6 は $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$ (式中、 s_1 及び s は、それぞれ独立して、0又は1を示し、 Y は $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{14})-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-$ 又は $-CO-$ (式中、 t は0、1又は2を示し、 R^{13} は(1)水素原子、(2) C_{1-4} アルキル基(当該 C_{1-4} アルキル基は(a) C_{3-7} シクロアルキル基、(b)置換されてもよいアリール基、(c)置換されてもよいヘテロ環基及び(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3) C_{2-4} アルケニル基、(4) C_{1-4} アルキルスルホニル基又は(5) C_{1-4} アルキルカルボニル基(当該 C_{1-4} アルキルカルボニル基は水酸基又は C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、 R^{14} は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を示し、 R^{18} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素

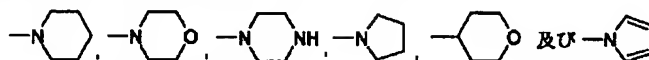
原子と一緒にあって C_{3-7} シクロアルカン形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5~7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、 A^2 は C_{3-7} シクロアルキル基で置換されてもよい C_{1-4} アルキレン基を示し、 Z は(1) C_{3-7} シクロアルキル基(当該 C_{3-7} シクロアルキル基はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a) C_{1-4} アルキル基及び C_{1-4} アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び C_{1-4} アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-8} アルキル基、(f) C_{1-4} ハロアルキル基、(g) C_{1-4} アルキルアミノ基、(h)ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、(i) C_{1-4} アルキルチオ基及び(j) C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は(a) C_{1-4} アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b) C_{1-6} アルキル基、(c)ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基、(d)ハロゲン原子、(e) C_{1-4} ハロアルキル基、(f)カルボキシ基、(g) C_{3-7} シクロアルキル基及び(h) C_{1-4} アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、(4)インダニル基又は(5)ピペラジニル基(当該ピペラジニル基は(a)フェニル基、(b)フェニル C_{1-4} アルキル基、(c)ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び(d)フェニル C_{1-4} アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)で表される基を示す請求項1記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

【請求項3】 W が硫黄原子又は酸素原子であり、 R が(1) $-COOR^7$ (式中、 R^7 は水素原子を示す)、(2) $-X^1-A^1-COOR^7$ (式中、 X^1 は $-O-$ を示し、 A^1 は C_{1-4} アルキレン基を示し、 R^7 は水素原子を示す)又は(3)テトラゾリル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基、(4)置換されてもよい C_{3-7} シクロアルキル C_{1-4} アルキルオキシ基又は(5)置換されてもよいアラキルオキシ基を示し； A は $-(CH_2)_m-X-$ (式中、 X は $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 又は $-CO-$ (式中、 R^8 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、当該 C_{1-6} アルキル基は C_{1-4} アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})(R^{11}$ 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される

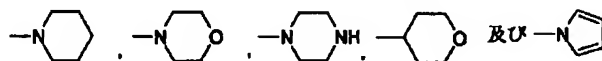
しくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1〜3個のヘテロ原子を含有する、単環又は縮合環の5〜10員芳香族ヘテロ環基」であり、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等が挙げられる。特に好ましくは、チアゾリル基又はピリジル基である。

【0107】Zにおける「芳香族ヘテロ環基」は、次の中から選択される1乃至5個（好ましくは1乃至3個）の置換基で置換されていてもよい。

(a) C_{1-4} アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、
(b) C_{1-6} アルキル基、(c) ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基、(d) ハロゲン原子、(e) C_{1-4} ハロアルキル基、(f) カルボキシ基、(g) C_{3-7} シクロアルキル基及び(h) C_{1-4} アルコキシ基。かかる置換基としては、好ましくは、(a) ヘテロ環基、(b)



【0110】からなる群より選択される基であり、特に好ましくは



【0112】である。

【0113】Zにおける「芳香族ヘテロ環基」上の置換基である「ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基」は、好ましくは、「ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基」である。

【0114】Zにおける「ビペラジニル基」は、次の中から選択される1乃至5個（好ましくは1乃至3個）の置換基で置換されてもよい。

(a) フェニル基、(b) フェニル低級アルキル基、(c) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び(d) フェニル低級アルコキシカルボニル基。

【0115】Zにおける「ビペラジニル基」上の置換基である「フェニル低級アルキル基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するフェニルアルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基等が挙げられる。好ましくは、フェニル C_{1-4} アルキル基である。

【0116】Zにおける「ビペラジニル基」上の置換基である「ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基」は、好ましくは1乃至5個の上記定義の「ハロゲン原子」で置換されてもよいベンゾイル基であり、具体的には、クロロベンゾイル基、ブロモベンゾイル基等が挙

C_{1-6} アルキル基、又は(c) ハロゲン原子又は C_{1-4} ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基である。

【0108】Zにおける「芳香族ヘテロ環基」上の置換基である「ヘテロ環基」は、好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1〜3個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の5〜7員ヘテロ環基」であり、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ビペリジニル基、ビペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。好ましくはビペリジニル基、モルホリニル基、ビペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピロリル基が挙げられ、より好ましくは

【0109】

【化12】

【0111】

【化13】

げられる。

【0117】Zにおける「ビペラジニル基」上の置換基であるフェニル低級アルコキシカルボニル基は、「アルコキシ部分」として上記定義の「低級アルコキシ基」を有するフェニルアルコキシカルボニル基であり、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、フェニル C_{1-4} アルコキシカルボニル基である。

【0118】一般式【I】において、好ましい置換基は次のとおりである。Wは、好ましくは硫黄原子である。Rは、好ましくは $-COOR^7$ （式中、 R^7 は水素原子を示す）である。 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、好ましくは水素原子である。Aは、好ましくは $-(CH_2)_m-X-$ （式中、Xが $-N(R^8)-$ （式中、 R^8 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、当該 C_{1-6} アルキル基は C_{1-4} アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})$

(R^{12}) (R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C_{1-4} アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示し、mは

0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示す。Bは、好ましくはフェニル基、チアゾリル基、ヒリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基又はベンゾオキサゾリル基であり、より好ましくはフェニル基である。R⁵は、好ましくは水素原子である。

【0119】Zは、好ましくは(1)C₃₋₇シクロアルキル基(当該C₃₋₇シクロアルキル基はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、(2)アリール基(当該アリール基は(a)C₁₋₄アルキル基若しくはC₁₋₄アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC₁₋₄アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)C₁₋₈アルキル基、(f)C₁₋₄ハロアルキル基、(g)C₁₋₄アルキルアミノ基、(h)ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、(i)C₁₋₄アルキルチオ基及び(j)C₁₋₄アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)又は(3)芳香族ヘテロ環基(当該芳香族ヘテロ環基は、(a)ヘテロ環基、(b)C₁₋₄アルキル基及び(c)ハロゲン原子又はC₁₋₄ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示す。

【0120】Zは、より好ましくは(a)C₁₋₄アルキル基若しくはC₁₋₄アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC₁₋₄アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(c)カルボキシ基、(d)ハロゲン原子、(e)C₁₋₈アルキル基、(f)C₁₋₄ハロアルキル基、(g)C₁₋₄アルキルアミノ基、(h)ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基及び(i)C₁₋₄アルキルチオ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール基を示す。

【0121】Zは、さらに好ましくは(a)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC₁₋₄アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基、(b)C₁₋₄アルキル基若しくはC₁₋₄アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基(当該ヘテロ環基はピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基及びピロリル基からなる群より選択される)及び(c)C₁₋₈アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基を示す。

【0122】Zは、特に好ましくは、水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC₁₋₄アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基で置換されたフェニル基を示す。

【0123】R⁶において、Yは、好ましくは-O-、-N(R¹³)-又は-N(R¹⁴)-CO- (式中、R¹³は水素原子、C₁₋₄アルキル基又はC₂₋₄アルケニル基を示し、当該C₁₋₄アルキル基はC₃₋₇シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基及び置換されてもよいヘテロ環基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、R¹⁴は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を示す)を示し、s 1は0又は1を示す。A²は、好ましくはメチレン基である。

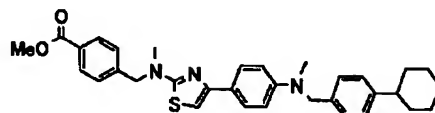
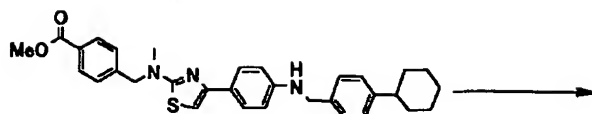
【0124】「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式【I】で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン、N-メチル-D-グルカミン等の有機塩基；又はリジン、ヒスチジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或いは水和物及び溶媒和物も包含される。

【0125】また、上記一般式【I】で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

【0126】なお、本発明においては一般式【I】で示される化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。例えば、医薬の分野においてプロドラッグとして公知のエステル誘導体を使用することができる。具体的には、Rが以下の式で表される基を示すエステル誘導体が挙げられる。

【0127】

【化14】

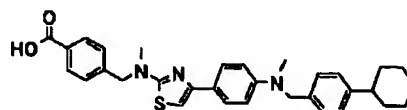
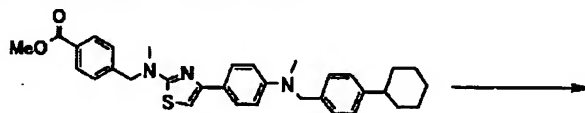


【0191】アルゴン気流下、実施例1(5)で得られた4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル(70.3g, 0.134mol)にN,N-ジメチルアセトアミド(351ml, 5.0v/w)を加えた。攪拌下、炭酸カリウム(73.9g, 0.535mol)を注意深く加えた。室温で20分攪拌後、ジメチル硫酸(50.6ml, 0.535mol)を加えた。50℃で1時間攪拌後、炭酸カリウム(18.4g, 0.134mol)及びジメチル硫酸(12.7ml, 0.134mol)を加え60℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、n-ヘキサン(422ml, 6.0v/w)を加え1時間攪拌した。氷冷後、蒸留水(562ml, 8.0v/w)を加えた。室温1時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、メタノール(352ml, 5.0v/w)でスラリー洗浄した。得られた橙色固体にテトラヒドロフラン(180ml)を加え、不溶物を濾過後、濾液を濃縮し、淡黄色固体の

標題化合物(42.1g, 収率58.3%)を得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.47(5H, m), 1.65-1.80(5H, m), 2.40-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.07(3H, s), 3.83(3H, s), 4.54(2H, s), 4.81(2H, s), 6.71(2H, d, J=8.9Hz), 6.84(1H, s), 7.08-7.16(4H, m), 7.46(2H, d, J=8.3Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(2H, d, J=8.3Hz)。

【0192】(7) 4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸

【0193】
【化29】



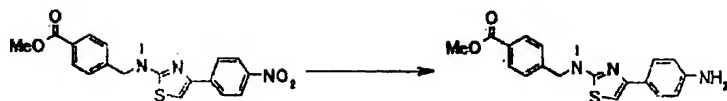
【0194】アルゴン気流下、実施例1(6)で得られた4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル(40.7g, 75.4mmol)にテトラヒドロフラン(202ml, 5.0v/w)及びメタノール(102ml, 3.0v/w)を加えた。50℃で攪拌下、1N-水酸化ナトリウム水溶液(151ml, 151mmol)を加えた。60℃で1時間攪拌後、蒸留水(173ml, 4.25v/w)を加えた。攪拌下、2N-塩酸(75.4ml, 151mmol)を注意深く注入した。1時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、蒸留水(407ml)、エタノール(204ml)で順次洗浄し、減圧乾燥することで黄色固体(39.2g)を得た。

【0195】得られた黄色固体(38.2g)にテトラ

ヒドロフラン(172ml, 4.5v/w)を加え、50℃で1時間攪拌した。濾過後、テトラヒドロフラン(19ml, 0.5v/w)で洗浄した。濾液に50℃で攪拌下、エタノール(134ml, 3.5v/w)、蒸留水(134ml, 3.5v/w)を順次注入し、50℃で1時間攪拌、室温で1時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、エタノール(306ml)で洗浄後、減圧乾燥することで淡黄色固体の標題化合物(36.5g, 収率91.9%)を得た。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.16-1.47(5H, m), 1.65-1.80(5H, m), 2.40-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.07(3H, s), 4.54(2H, s), 4.81(2H, s), 6.71(2H, d, J=9.0Hz), 6.83(1H, s), 7.0

【化26】



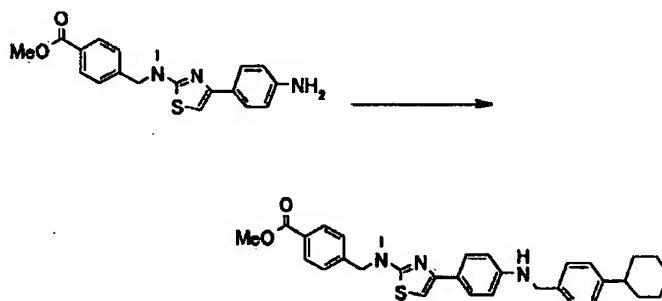
【0185】実施例1(3)で得られた4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノメチル)安息香酸メチル(200.0g, 0.522mol)のエタノール(800ml, 4.0v/w)及びテトラヒドロフラン(800ml, 4.0v/w)混合懸濁液に10%パラジウム炭素(20.0g)を加え水素雰囲気下、3気圧にて終夜撹拌した。反応液をセライト濾過後、濾液に10%パラジウム炭素(20.0g)を加え、水素雰囲気下、3気圧にて3時間撹拌した。セライト濾過、溶媒留去後、残渣にトルエン(800ml)を加え、さらに溶媒を留去し、黄色固体の標題化合物(182.5g, 収率99.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.07 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.82 (2H, s), 5.18 (2H, br), 6.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.78 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

【0186】(5) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル

【0187】

【化27】



【0188】アルゴン気流下、実施例1(4)で得られた4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル(174.0g, 0.493mol)にテトラヒドロフラン(1000ml, 5.7v/w)を加え溶解させた。製造例1(2)で得られた4-シクロヘキシルベンズアルデヒド(120.6g, 0.641mol)のテトラヒドロフラン(740ml, 4.3v/w)溶液を注入した。酢酸(56.4ml, 0.986mol)を加え、室温で1時間撹拌した。氷冷撹拌下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(104.5g, 0.493mol)を加え、室温で1.5時間撹拌した。氷冷後、酢酸(28.2ml, 0.493mol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(52.2g, 0.246mol)を加え室温で1.5時間撹拌した。反応液を氷冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2262ml, 13.0v/w)に注意深く加えた。室温で1時間撹拌後、酢酸エチル(522ml)で抽出し、有機層を蒸留水(174ml)、飽和食塩水(522ml)で順次洗浄した。硫酸マグネシウム(50.0g)で乾燥し、溶媒留去後、得られた橙色固体をシリカゲルカラムクロ

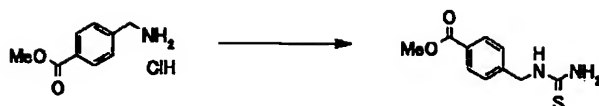
マトグラフィー(展開溶媒クロロホルム:酢酸エチル=99.5:0.5)にて精製し、淡黄色固体の標題化合物(80.3g, 収率31.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.16-1.47 (5H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.22 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.81 (2H, s), 6.32 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

【0189】(6) 4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル

【0190】

【化28】



【0176】アルゴン雰囲気下、4-アミノメチル安息香酸メチル 塩酸塩 (170.0 g, 0.843 mol) のクロロホルム (850 ml, 5.0 v/w) 懸濁液に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール (純度90% 166.0 g, 0.843 mol)、トリエチルアミン (123 ml, 0.885 mol) を順次加えた。室温にて3時間攪拌後、28%アンモニア水 (570 ml, 8.43 mol)、メタノール (170 ml, 1.0 v/w) を加え終夜攪拌した。反応液にn-ヘキサン (1700 ml, 10.0 v/w)、水 (850 ml, 5.0 v/w) を順次加え室温で3時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、n-ヘキサン (500 ml)、

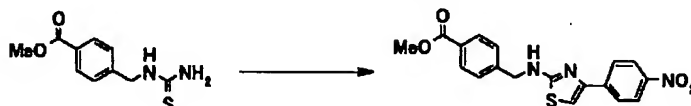
水 (500 ml) で順次洗浄後、減圧乾燥して、無色固体の標題化合物 (172.5 g, 収率91.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (3H, s), 4.40 (1H, brs), 4.72 (2H, brs), 7.17 (1H, brs), 7.41 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.07 (1H, brs).

【0177】(2) 4-((4-((4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸メチル

【0178】

【化24】



【0179】実施例1(1)で得られた1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-2-チオウレア (138.0 g, 0.554 mol) のアセトニトリル (1380 ml, 10.0 v/w) 懸濁液に、2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン (124.1 g, 0.554 mol)、重曹 (46.9 g, 0.559 mol) を順次加え、2時間加熱還流した。室温に冷却後、水 (1380 ml, 10.0 v/w)、n-ヘキサン (690 ml, 5.0 v/w) を順次加え1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、水 (1000 ml)、n-ヘキサン (500 ml) で順次洗浄後、減圧乾燥して、黄色固体の標題化合物 (183.9 g, 収率89.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.83 (3H, s), 4.63 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.06 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 8.23 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.43 (1H, t, $J=5.9$ Hz).

【0180】(3) 4-(N-メチル-N-(4-((4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸メチル

【0181】

【化25】



【0182】アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (含量60%, 26.4 g, 0.661 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (530 ml, 2.5 v/w) 懸濁液に、10℃以下で、実施例1(2)で得られた4-((4-((4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸メチル (212.4 g, 0.575 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (743 ml, 3.5 v/w) 溶液、ヨウ化メチル (41.2 ml, 0.661 mol) を順次滴下後、室温で2時間攪拌した。水素化ナトリウム (含量60%, 2.3 g, 0.057 mol) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を10℃以下で、水 (2120 ml, 10.0 v/w) に滴下し、室温で30分間攪拌後、ジイソプロピルエーテル (848 ml, 4.0 v/w) を加え2時間攪

拌した。析出した結晶をろ過し、ジイソプロピルエーテル (424 ml)、水 (424 ml) で順次洗浄後、減圧乾燥して、黄色固体の標題化合物 (201.9 g, 収率91.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.14 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.25 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

【0183】(4) 4-(N-(4-((4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸メチル

【0184】

(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、テトラヒドロフラン、酢酸等が挙げられる。触媒としては、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒等が挙げられる。

【0165】工程11

化合物[11]を、還元剤の存在下で化合物[12]と反応させることにより、化合物[I]-9を得ることができる。還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム(NaBH_3CN)等が挙げられる。反応温度は $0^\circ\text{C}\sim 40^\circ\text{C}$ が好適である。

【0166】工程12

化合物[I]-9を溶媒中、塩基の存在下、化合物[13]と反応させることにより、化合物[I]-10を得ることができる。この反応は、製法3における工程6と同様の方法で行うことができる。

【0167】なお、本明細書に記載した製造方法は、本発明化合物の製造方法の一例であり、有機合成化学の分野で公知の常法を組み合わせてることにより、上記で説明した以外の化合物についても製造することができる。

【0168】

【実施例】次に本発明に係る一般式[I]で示される化合物及びその製造方法を製造例及び実施例によって、具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

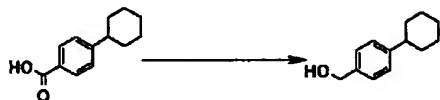
製造例1

4-シクロヘキシルベンズアルデヒド

(1) 4-シクロヘキシルベンジルアルコール

【0169】

【化21】



【0170】窒素気流下、4-シクロヘキシル安息香酸(80.0g, 0.382mol)にテトラヒドロフラン(1.2L, 15.0v/w)を加えた後、クロロ炭酸イソブチル(52.0ml, 0.401mol)を加えた。氷冷撹拌下、反応液にトリエチルアミン(56.0ml, 0.401mol)を加えた後、同温で30分撹拌した。生じた沈殿を濾別した。窒素気流下、別の反応器に用意した水素化ホウ素ナトリウム(58.0g, 1.53mol)のテトラヒドロフラン(160ml, 2.0v/w)懸濁液に上記濾液を氷冷撹拌下、注意深く加えた。室温撹拌1.5時間後、氷冷撹拌下、蒸留水(160ml, 2.0v/w)を加えた。氷冷撹拌20分後、2N-塩酸(825ml, 4.3eq)を加え

た。室温撹拌30分後、酢酸エチル(400ml)で抽出し、有機層を蒸留水(100ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、蒸留水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄後、硫酸マグネシウム(70g)で乾燥した。濾過、溶媒留去後、減圧乾燥することで白色固体の標題化合物(63.8g, 収率87.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 1.23-1.41 (5H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 2.47 (1H, m), 4.43 (2H, s), 5.04 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

【0171】(2) 4-シクロヘキシルベンズアルデヒド

【0172】

【化22】



【0173】製造例1(1)で得られた4-シクロヘキシルベンジルアルコール(121.5g, 0.639mol)のジメチルスルホキシド(500ml)溶液に、トリエチルアミン(249ml, 1.79mol)を加えた。氷冷撹拌下、ピリジン三酸化硫黄錯体(163g, 1.02mol)を徐々に加えた後、室温で2時間撹拌した。反応液に氷冷撹拌下、水(500ml)を滴下した。n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、溶媒留去後、減圧乾燥することで無色油状物の標題化合物(112g, 収率93.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.53 (5H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 5.04 (1H, brs), 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 9.97 (1H, s).

【0174】実施例1

4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸(1) 1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-2-チオウレア

【0175】

【化23】

【0154】(式中、 R_B は $-\text{COOH}$ 又は $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOH}$ を示し、 R_C は $-\text{COOM}$ 又は $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOM}$ (M はアルカリ金属を示す)を示し、その他の各記号は前記定義のとおりである。)

【0155】工程7

化合物【I】-5を加水分解することにより化合物【I】-6を得ることができる。加水分解は常法に従って行うことができる。例えば、溶媒中、酸(ルイス酸を含む)又は塩基の存在下で加水分解する方法が挙げられる。溶媒としては、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME、 N,N -ジメチルホルムアミド(DMF)、DMSO、水等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、硫酸等が挙げられる。塩基としては、アルカリ金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は特に限定されず、冷却下乃至加熱下で反応を行うことがで

きる。

【0156】工程8

化合物【I】-6を、常法に従ってアルカリ金属水酸化物【8】と反応させることにより、化合物【I】-7を得ることができる。アルカリ金属水酸化物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等である。本工程は、溶媒中で行うことができる。溶媒としては、アルコール類(メタノール、エタノール等)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は特に限定されず、冷却下乃至加熱下で反応を行うことができる。

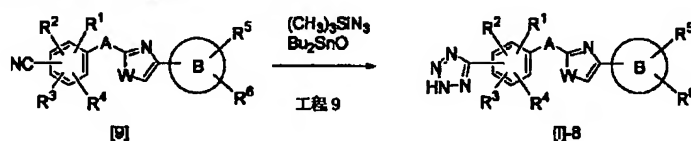
【0157】製法5

本製法は、 R がテトラゾリル基である化合物【I】を製造する方法である。

製法5

【0158】

【化19】



【0159】(式中、各記号は前記定義のとおりである。)

【0160】工程9

前記製法1~3と同様の方法により製造した化合物【9】を、溶媒中、トリメチルシリルアジド及びジブチル錫オキシドと反応させることにより、化合物【I】-8を得ることができる。溶媒としては、トルエン、キシレン、ベンゼン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられ

る。反応温度は $50^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ が好適である。

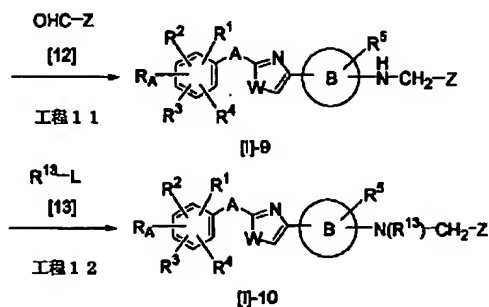
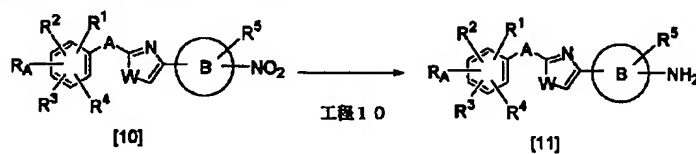
【0161】製法6

本製法は、 R^6 が $-\text{N}(\text{R}^{13})-\text{CH}_2-\text{Z}$ である化合物【I】を製造する方法である。

製法6

【0162】

【化20】

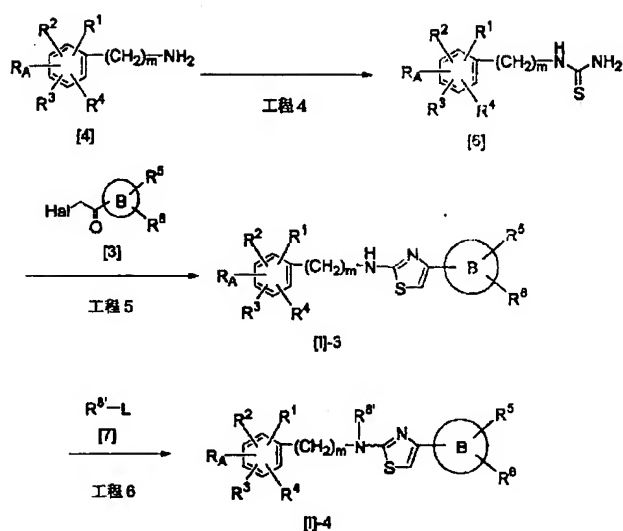


【0163】(式中、各記号は前記定義のとおりである。)

【0164】工程10

化合物【10】を還元することにより化合物【11】を

得ることができる。還元は、常法に従って行うことができる。例えば、化合物【10】を、溶媒中、触媒存在下、水素雰囲気下で接触還元することにより化合物【11】を得ることができる。溶媒としては、アルコール類



【0148】(式中、 $R^{8'}$ は $-SO_2R^{16}$ 又は低級アルキル基を示し、当該低級アルキル基は低級アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$ 、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。Lはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等の脱離基を示し、その他の各記号は前記定義のとおりである。)

【0149】工程4

化合物[4]を溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、チオホスゲン等と反応させ、次いで、アンモニアと反応させることにより化合物[6]を得ることができる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、THF、DME、ジオキサン、トルエン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応温度は $-20^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ が好適である。

【0150】工程5

化合物[6]を溶媒中、加熱下、塩基の存在下又は非存在下で化合物[3]と反応させることにより、化合物

[I]-3を得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、THF、DME、ジオキサン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

【0151】工程6

化合物[I]-3を溶媒中、塩基の存在下、化合物[7]と反応させることにより、化合物[I]-4を得ることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、THF、DME、ジオキサン、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ が好適である。

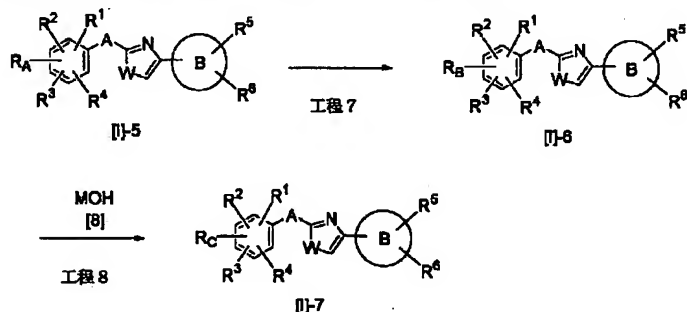
【0152】製法4

本製法は、Rが $-COOR^7$ 又は $-X^1-A^1-COOR^7$ であるとき、 R^7 が水素原子である化合物[I]又はその塩を製造する方法である。

製法4

【0153】

【化18】



バスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン等が本発明化合物との併用投与に使用される。

【0136】次に、本発明を実施するために用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し後工程で脱保護を行う、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よく製造を行えばよい。また、各工程において、反応後の処理は通常行われ

る方法で行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

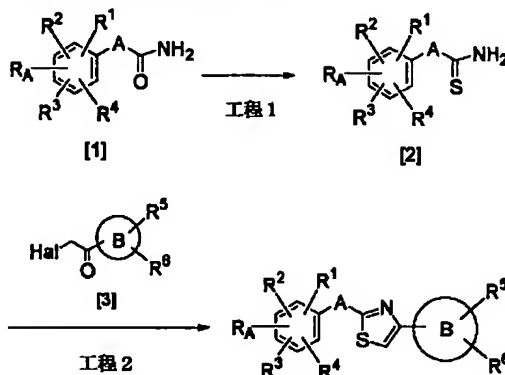
【0137】製法1

本製法は、Wが硫黄原子である化合物【I】を製造する方法である。

製法1

【0138】

【化15】



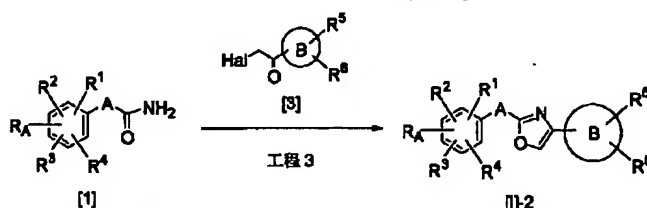
【I-1】

【0139】(式中、 R_A は $-\text{COOR}^{7'}$ 又は $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^{7'}$ ($R^{7'}$ は低級アルキル基を示す)を示し、Halは臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子を示し、その他の各記号は前記定義のとおりである。)

【0140】工程1

化合物【1】を溶媒中、Lawesson試薬、五硫化二リン等のチオカルボニル化剤と反応させることにより、化合物【2】を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、1,2-ジメトキシエタン(DME)、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は50℃~100℃が好適である。

【0141】工程2



【I-2】

【0144】(式中、各記号は前記定義のとおりである。)

【0145】工程3

化合物【1】を溶媒中、加熱下で化合物【3】と反応させることにより、化合物【I】-2を得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、キシレン、トルエン等、又はそれらの混合溶媒が挙げら

れる。化合物【2】を溶媒中、加熱下、塩基の存在下又は非存在下で化合物【3】と反応させることにより、化合物【I】-1を得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、THF、DME、ジオキサン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

【0142】製法2

本製法は、Wが酸素原子である化合物【I】を製造する方法である。

製法2

【0143】

【化16】

れる。

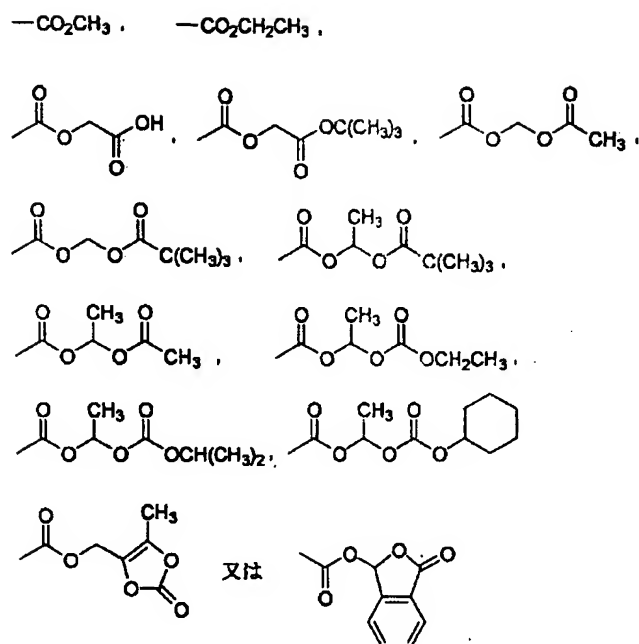
【0146】製法3

本製法は、Wが硫黄原子であり、Aが $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^8)-$ である化合物【I】を製造する方法である。

製法3

【0147】

【化17】



【0128】本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

【0129】本発明化合物の投与量は年齢、体重、症状、治療すべき疾患、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に50mg乃至800mgの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

【0130】本発明の化合物【I】は、PTP1B阻害剤、糖尿病の予防又は治療薬、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等）の予防又は治療薬、高脂血症の予防又は治療薬、肥満症、神経変性疾患等の予防又は治療薬、PTP1Bの介在する疾患の予防又は治療薬として、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サル等）に投与することができる。

【0131】本発明の化合物【I】は、糖尿病又は糖尿病合併症の予防又は治療の目的で、他の糖尿病治療薬と共に哺乳動物に併用投与することができる。本発明において、「糖尿病治療薬」には、糖尿病合併症の治療薬も含まれる。また、本発明の化合物【I】は、高脂血症の

予防又は治療の目的で、他の高脂血症治療薬と共に哺乳動物に併用投与することができる。

【0132】併用投与の場合、本発明の化合物は、他の糖尿病治療薬又は他の高脂血症治療薬（以下、併用医薬という）と同時に投与しても、時間間隔をおいて投与してもよい。併用投与の場合、本発明の化合物と併用医薬を含有する医薬組成物として投与することができる。又は、本発明の化合物を含有する医薬組成物と、併用医薬を含有する医薬組成物を、別々に投与してもよい。各医薬組成物の投与経路は同一であっても異なってもよい。

【0133】併用投与の場合、本発明の化合物は、1回に50mg乃至800mgの範囲の投与量で、1日1回乃至数回投与することができ、又は、より少ない投与量で投与してもよい。併用医薬は、それらが糖尿病若しくは糖尿病合併症の予防若しくは治療、又は高脂血症の予防若しくは治療に使用される場合の通常の投与量で投与することができ、又は、より少ない投与量で投与してもよい。

【0134】併用投与に使用される他の糖尿病治療薬としては、インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 α グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善薬等が挙げられる。例えば、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン、塩酸ビオグリタゾン等が本発明化合物との併用投与に使用される。

【0135】併用投与に使用される他の高脂血症治療薬としては、スタチン系の薬剤が挙げられる。例えば、ロ

8-7.16 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.2 Hz), 12.85 (1H, brs).

融点 180-181°C

【0196】実施例2

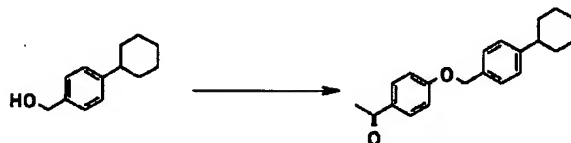
4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジル

オキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸カリウム

(1) 4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)アセトフェノン

【0197】

【化30】



【0198】4-シクロヘキシルベンジルアルコール (74.9 g, 0.394 mol) にトルエン (225 ml)、48%臭化水素酸 (150 ml) を加え、50°Cで14時間攪拌した。分液後、有機層を水 (100 ml)、飽和重曹水 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、溶媒留去後、減圧乾燥することで淡黄色油状物を得た。得られた油状物をN,N-ジメチルホルムアミド (500 ml) に溶解し、4-ヒドロキシアセトフェノン (50.3 g, 0.369 mol)、炭酸カリウム (153 g, 1.11 mol) を加え、45°Cで70分間攪拌した。氷冷後、水 (750 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過、水洗し、

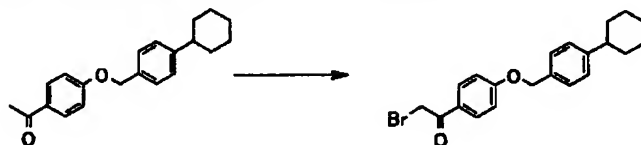
n-ヘキサンで洗浄後、乾燥して、標題化合物 (93.5 g, 収率86.6%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.52 (5H, m), 1.58-1.87 (5H, m), 2.47 (1H, m), 2.51 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.10 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.92 (2H, d, J=9.3 Hz).

【0199】(2) 2'-ブromo-4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)アセトフェノン

【0200】

【化31】



【0201】実施例2 (1) で得られた4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)アセトフェノン (60.0 g, 0.195 mol) の1,2-ジメトキシエタン (480 ml) 懸濁液に、臭素 (10.5 ml, 0.205 mol) の1,2-ジメトキシエタン (120 ml) 溶液を室温で滴下した。室温で90分間攪拌後、氷冷下、水 (600 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過、水洗し、n-ヘプタンで洗浄後、乾燥して、標題化合物 (68.2 g, 収率90.1%) を得た。

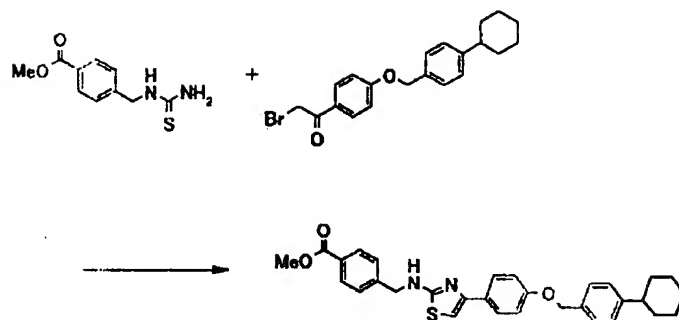
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18

-1.50 (5H, m), 1.70-1.95 (5H, m), 2.51 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.9 Hz).

【0202】(3) 4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノメチル)安息香酸メチル

【0203】

【化32】



【0204】実施例1(1)で得られた1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-2-チオウレア(33.0 g, 0.147 mol)、実施例2(2)で得られた2'-ブromo-4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)アセトフェノン(62.7 g, 0.162 mol)、重曹(13.6 g, 0.162 mol)にアセトニトリル(630 ml)を加え、4時間加熱還流した。室温に冷却後、水(630 ml)を加え同温度で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、50%アセトニトリル(130 ml)、水(2 L)、ジイソプロピルエーテル(500 ml)で順次洗浄後、乾燥して、標題化合物(76.4 g, 定量的)を得た。

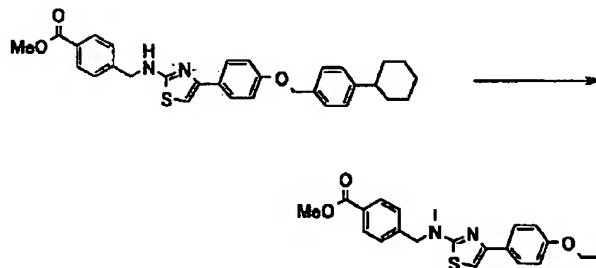
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.47 (5H, m), 1.65-1.80 (5

H, m), 2.50 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.61 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.28-8.52 (1H, brs).

【0205】(4) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル

【0206】

【化33】



【0207】アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(含量60%, 6.09 g, 0.152 mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(130 ml)懸濁液に、10℃以下で、実施例2(3)で得られた4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノメチル)安息香酸メチル(65.0 g, 0.127 mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(130 ml)懸濁液、ジメチル硫酸(15.0 ml, 0.159 mol)を順次滴下後、室温で1時間攪拌した。10℃以下で、ジイソプロピルエーテル(195 ml)、水(130 ml)を順次滴下し、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過し、ジイソプロピルエーテル(195 ml)、水(130 ml)で順次洗浄後、乾燥して、標題化合物(56.0 g, 83.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16-1.47 (5H, m), 1.65-1.86 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.83 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

【0208】(5) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸

【0209】

【化34】

ベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例139)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-エチルアミノ)安息香酸(実施例140)、

【0243】4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例141)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例142)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例143)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例144)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例145)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例146)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例147)、4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例148)、4-(1-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-1-メチルエチル)安息香酸(実施例149)、4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリルアミノ)-3-(2-シクロヘキシルエトキシ)安息香酸(実施例150)、

【0244】4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例151)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)安息香酸(実施例152)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-フェノキシエチル)アミノ)安息香酸(実施例153)、4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例154)、4-(4-(5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例155)、3-ベンジルオキシ-4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例156)、4-(4-(2-(4-

-シクロヘキシルベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例157)、5-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリルメチル)-2-ヒドロキシ安息香酸(実施例158)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミノ)安息香酸(実施例159)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例160)、

【0245】4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例161)、4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリルアミノ)メチル)安息香酸(実施例162)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例163)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例164)、4-(N-(4-(5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例165)、4-(N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(4-(5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例166)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アミノ)安息香酸(実施例167)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(3-メチルブチル)アミノ)安息香酸(実施例168)、4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)安息香酸(実施例169)、4-(N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(4-(5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例170)、

【0246】3-(2-シクロヘキシルエトキシ)-4-(4-(5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例171)、3-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)安息香酸(実施例172)、4-(4-(5-クロロ-2-(4-イソプロピルベンジルオキシ)フェニル)-2-

リル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例107)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルスルファニル) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例108)、4-((N-(4-(4-ジベンジルアミノフェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例109)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンゼンスルホニル) -N-メチルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例110)。

【0240】4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-プロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例111)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルフェニルメタンスルホニル) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例112)、4-((N-ベンジル-N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例113)、4-((N-(4-(4-(N-ベンジル-N-(4-シクロヘキシルベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例114)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例115)、4-((N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例116)、4-((N-(4-(4-(ビス(3,4-ジクロロベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-シクロヘキシルメチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例117)、4-((N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(N-(3,4-ジクロロベンジル) -N-メチルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例118)、4-((N-(4-(4-(N-アリル-N-(4-シクロヘキシルベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例119)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸ナトリウム (実施例120)。

【0241】4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 N-メチル-D-グルカミン塩 (実施例121)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩

(実施例122)、4-((N-(4-(4-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルメチルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例123)、4-((N-(4-(4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例124)、4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾールカルボニル) 安息香酸ナトリウム (実施例125)、4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾールカルボニル) 安息香酸カリウム (実施例126)、4-((N-イソプロピル-N-(4-(4-(3-ピペリジノベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 二塩酸塩 (実施例127)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸 (実施例128)、4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例129)、4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(4-イソプロピルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例130)。

【0242】4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(4-イソプロピルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例131)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル) -N-メチルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸 (実施例132)、4-(N-メチル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例133)、4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例134)、4-((N-(4-(4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例135)、4-((N-イソプロピル-N-(4-(4-(N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) -N-(4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例136)、4-(N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例137)、4-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例138)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシル

フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例74)、4-シクロヘキシル-N-(4-(2-(N-イソプロピル-N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-4-チアゾリル)フェニル)ベンズアミド(実施例75)、3-(2-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)エチル)安息香酸(実施例76)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例77)、N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピル-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)アミン(実施例78)、N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピル-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)アミン(実施例79)、N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピル-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)アミン(実施例80)、

【0237】4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)メチル)安息香酸(実施例81)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例82)、4-(N-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5-チアゾリルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例83)、4-(N-(4-(4-(4'-クロロ-4-メトキシビフェニル-2-イルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例84)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-チアゾリルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例85)、N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピル-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)アミン(実施例86)、3-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例87)、2-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例88)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例89)、4-(1-(4-(4-(3,4-ジクロロベ

ンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-1-メチルエチル)安息香酸(実施例90)、

【0238】4-(1-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)シクロベンチル)安息香酸(実施例91)、4-(1-(4-(4-(4-ビフェニルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-1-メチルエチル)安息香酸(実施例92)、4-(1-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)シクロヘキシル)安息香酸(実施例93)、4-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例94)、4-(4-(4-(4-ビフェニルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例95)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例96)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ)安息香酸(実施例97)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-ピペリジノエチル)アミノ)安息香酸(実施例98)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-メトキシエチル)アミノ)安息香酸(実施例99)、4-(1-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)シクロヘキシル)安息香酸(実施例100)、

【0239】4-(4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)テトラヒドロピラン-4-イル)安息香酸(実施例101)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸ナトリウム(実施例102)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例103)、4-(N-(4-(4-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例104)、4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例105)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例106)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾ

施例39)、2-クロロ-4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-モルホリノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例40)、

【0233】2-クロロ-4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-(4-メチル-1-ヒペラジニル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例41)、4-(1-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-1-メチルエチル)安息香酸(実施例42)、4-(1-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-1-メチルエチル)安息香酸(実施例43)、4-(1-メチル-1-(4-(4-(4-モルホリノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)エチル)安息香酸(実施例44)、4-(1-メチル-1-(4-(4-(4-ヒペリジノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)エチル)安息香酸(実施例45)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルブチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例46)、4-(4-(4-(4-tert-ブチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルメチル)安息香酸(実施例47)、4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルメチル)安息香酸(実施例48)、4-(4-(4-(4-カルボキシベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルメチル)安息香酸(実施例49)、(4-(N-(4-(4-(シクロヘキサンカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)フェノキシ)酢酸(実施例50)、

【0234】4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)フェノキシ)酢酸(実施例51)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)-2,3,5,6-テトラフルオロ安息香酸(実施例52)、(4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-ヒペリジノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)フェノキシ)酢酸(実施例53)、(4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-モルホリノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)フェノキシ)酢酸(実施例54)、(4-(N-(4-(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)フェノキシ)酢酸(実施例55)、(4-(N-(4-(4-(3,5-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)フェノキシ)酢酸(実施例56)、(4-(N-イ

ソプロピル-N-(4-(4-(2-ヒペリジノ-5-ピリジンカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)フェノキシ)酢酸(実施例57)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例58)、4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例59)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例60)、

【0235】4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例61)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例62)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例63)、4-(N-(4-(4-(4-ヒフェニルカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例64)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例65)、4-(2-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)エチル)安息香酸(実施例66)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例67)、4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルメチル)安息香酸(実施例68)、4-(4-(4-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルメチル)安息香酸(実施例69)、4-(4-(4-(4-(1-ヒロリル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルメチル)安息香酸(実施例70)、

【0236】4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾールカルボニル)安息香酸(実施例71)、4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)-3-(2-シクロヘキシルエトキシ)安息香酸(実施例72)、3-ベンジルオキシ-4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例73)、3-(4-カルボキシベンジルオキシ)-4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フ

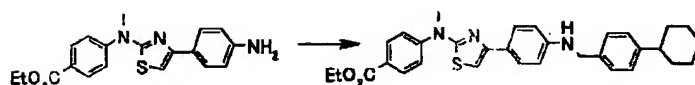
【0229】4-(4-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例4)、4-(4-(4-(4-tert-ブチルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例5)、4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例6)、4-(N-(4-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-エチルアミノ)安息香酸(実施例7)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-エチルアミノ)安息香酸(実施例8)、4-(N-(4-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例9)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例10)、

【0230】4-(N-(4-(4-(シクロヘキサノールカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-エチルアミノ)安息香酸(実施例11)、4-(N-(4-(4-(シクロヘキサノールカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例12)、4-(N-(4-(4-(シクロヘキサノールカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソブチルアミノ)安息香酸(実施例13)、4-(N-(カルボキシメチル-N-(4-(4-(シクロヘキサノールカルボニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例14)、4-(N-(4-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-イソブチルアミノ)安息香酸(実施例15)、4-(N-(4-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-カルボキシメチルアミノ)安息香酸(実施例16)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソブチルアミノ)安息香酸(実施例17)、4-(N-(カルボキシメチル-N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例18)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例19)、4-(N-(4-(4-(4-tert-ブチルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例20)、

【0231】4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例21)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例22)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベ

ンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-エチルアミノ)安息香酸(実施例23)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例24)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例25)、4-(N-(3-カルボキシプロピル)-N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例26)、3-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例27)、3-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例28)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-モルホリノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例29)、3-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-ピペリジノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例30)、

【0232】3-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-モルホリノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例31)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-ピペリジノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例32)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-(4-メチルピペリジノ)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例33)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸ナトリウム(実施例34)、4-(N-(4-(4-(4-(3,5-ジメチルピペリジノ)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例35)、cis-4-(N-(4-(4-(4-(2,6-ジメチルモルホリノ)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例36)、4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸ナトリウム(実施例37)、2-クロロ-4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例38)、2-クロロ-4-(N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-ピペリジノベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実



【0224】窒素気流下、実施例3(3)で得られた4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル(51.0 g, 0.144 mol)にテトラヒドロフラン(306 ml, 6.0 v/w)を加えた。室温撹拌下、製造例1(2)で得られた4-シクロヘキシルベンズアルデヒド(30.0 g, 0.158 mol)のテトラヒドロフラン(153 ml, 3.0 v/w)溶液を注入した。テトラヒドロフラン(51 ml, 1.0 v/w)で洗いこんだ後、室温で30分撹拌した。氷冷撹拌下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(46.0 g, 0.216 mol)、酢酸(12.4 ml, 0.216 mol)を加え、室温で1.5時間撹拌した。氷冷撹拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水(510 ml, 10.0 v/w)を注意深く加えた。室温で1時間撹拌後、酢酸エチル(408 ml)で抽出し、有機層を蒸留水(255 ml)、飽和食塩水(255 ml)で順次洗浄後、硫酸マグネシウム(50 g)で乾燥した。濾過、溶媒留去後、得られた橙色固体に、イソプロピルアルコール(510 ml, 10.0 v/w)を加え、60℃で1時間撹拌した。氷冷下で1時間撹拌後、生じた結晶を濾取し、イソプロピ

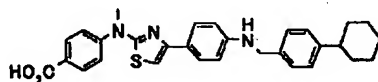
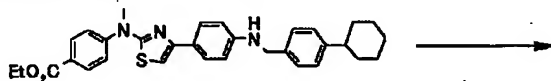
ルアルコール(102 ml)、tert-ブチルメチルエーテル(102 ml)で洗浄後、減圧乾燥することで淡黄色固体の標題化合物(58.0 g, 収率77.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23-1.40 (8H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 2.46 (1H, s), 3.56 (3H, s), 4.24 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 4.31 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.35 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6.60 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.27 (6H, d, $J=7.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

【0225】(5) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸

【0226】

【化40】



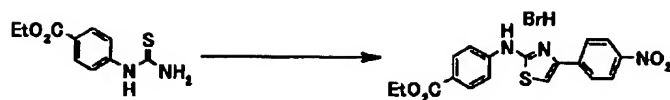
【0227】窒素気流下、実施例3(4)で得られた4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル(52.0 g, 98.9 mmol)にテトラヒドロフラン(312 ml, 6.0 v/w)、メタノール(104 ml, 2.0 v/w)を加えた。氷冷撹拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液(98.9 ml, 197.8 mmol)を加えた。60℃で2時間撹拌後、蒸留水(104 ml, 2.0 v/w)を加えた。氷冷撹拌下、2N-塩酸(98.9 ml, 197.8 mmol)を注意深く注入した。氷冷下で1時間撹拌後、生じた結晶を濾取し蒸留水(156 ml)で洗浄後、減圧乾燥することで黄色固体(51.9 g)を得た。得られた黄色固体50.0 gにテトラヒドロフラン(750 ml, 15.0 v/w)を加え、60℃で1時間撹拌した。室温まで放冷後、沈殿を濾別しテトラヒドロフラン(100 ml, 2.0 v/w)で洗浄した。室温撹拌下、濾液にエタノール(150 ml)、蒸留水(150 ml)を順次注入した。氷冷下で1時間撹拌後、生じた結晶を濾取し、蒸留水(200 ml)、50%エタノール

水(200 ml)で順次洗浄後、減圧乾燥することで黄色固体の粗標題化合物(33.6 g)を得た。エタノール(350 ml, 7.0 v/w)を加え、室温で2時間撹拌した。生じた結晶を濾取し、エタノール(200 ml)で洗浄後、減圧乾燥することで淡黄色固体の標題化合物(32.1 g, 収率64.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.40 (5H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 2.43 (1H, m), 3.56 (1H, s), 4.23 (3H, d, $J=5.1$ Hz), 6.34 (1H, br t, $J=5.1$ Hz), 6.60 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

融点 252-253℃(分解)

【0228】実施例1から3と同様の方法により、また必要に応じその他常法を用いることにより、更に次の化合物を製造した。



2'-ブプロモ-4-ニトロアセトフェノン (87.1 g, 0.357 mol)、1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-2-チオウレア (80.0 g, 0.357 mol) のアセトニトリル (1.6 L) 溶液をアルゴン雰囲気下、1時間、加熱還流した。室温に冷却後、生成した結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (153 g, 収率94.9%) を得た。

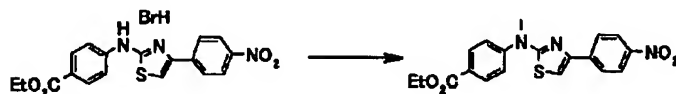
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.8

7 (2H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.22 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.27 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 10.82 (1H, s).

【0216】(2) 4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸エチル

【0217】

【化37】



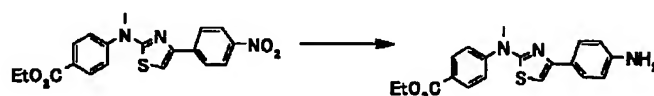
【0218】窒素気流下、実施例3(1)で得られた4-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸エチル 臭化水素酸塩 (150 g, 0.333 mol) にN,N-ジメチルホルムアミド (1.05 L, 7.0 v/w) を加えた。氷冷撹拌下、炭酸カリウム (138 g, 0.999 mol) を注意深く加えた。室温で20分撹拌後、ジメチル硫酸 (63.2 ml, 0.666 mol) を加えた。60℃で2時間撹拌後、氷冷撹拌下、蒸留水 (1.05 L, 7.0 v/w) を加えた。氷冷下で1時間撹拌後、生じた結晶を濾取し、蒸留水 (450 mL) で洗浄後、減圧乾燥することで橙色結晶の標題化合物 (127 g, 収率99.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.62 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.28 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

【0219】(3) 4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル

【0220】

【化38】



【0221】窒素気流下、実施例3(2)で得られた4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸エチル (123 g, 0.321 mol) にN,N-ジメチルホルムアミド (1.20 L, 10.0 v/w) を加えた。室温撹拌下、亜二チオン酸ナトリウム (80% purity, 210 g, 0.963 mol) を加えた。室温で10分撹拌後、蒸留水 (123 ml, 1.0 v/w) を注意深く加えた。100℃で1.5時間撹拌後、トリエチルアミン (223 ml, 1.61 mol) を80℃で加え、室温まで水冷した。室温で1時間撹拌後、蒸留水 (1.1 L, 9.0 v/w) を加えた。室温で30分撹拌後、酢酸エチル (1.20 L) で二回抽出し、有機層を蒸留水 (400 ml)、飽和食塩水 (400 ml) で順次洗浄後、硫酸マグネシウム (60 g) で乾燥した。濾過、溶

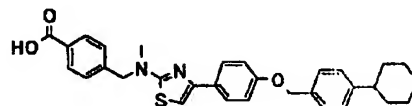
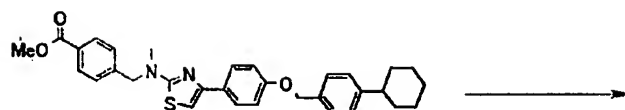
媒留去、トルエン共沸、減圧乾燥することで黄色から橙色の固体の標題化合物 (67.0 g, 収率63.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.57 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 5.27 (2H, brs), 6.59 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

【0222】(4) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル

【0223】

【化39】



【0210】実施例2(4)で得られた4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル(50.0g, 94.9mmol)にテトラヒドロフラン(250ml)、メタノール(250ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(95.0ml, 190mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、40分間加熱還流した。反応液に、水(310ml)を加え、室温に冷却後、2N-塩酸(95.0ml, 190mmol)を滴下し、90分間攪拌した。生じた結晶を濾取し、水(700mL)で洗浄後、乾燥することで標題化合物(48.5g, 収率99.7%)を得た。

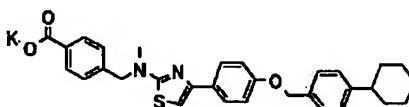
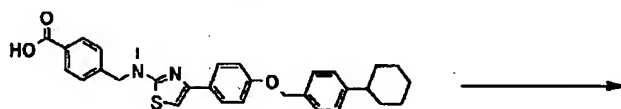
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.47 (5H, m), 1.64-1.85 (5

H, m), 2.47 (1H, m), 3.09 (3H, s), 4.82 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$); 7.35 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

【0211】(6) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸カリウム

【0212】

【化35】



【0213】アルゴン雰囲気下、実施例2(5)で得られた4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸(30.0g, 58.5mmol)の懸濁液に、50℃で1N-水酸化カリウム水溶液(56.0ml)を加えた後、40分間、加熱還流した。室温で45分間攪拌し、結晶を濾取し、テトラヒドロフラン-エタノール混合溶媒(3:1, 150ml)、エタノール(210ml)で洗浄後、乾燥することで標題化合物(28.0g, 収率90.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.17-1.47 (5H, m), 1.65-1.84 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.04 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.07 (2H, s),

6.99 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

融点 288-291℃ (分解)

【0214】実施例3

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸

(1) 4-((4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸エチル 臭化水素酸塩

【0215】

【化36】

ーチアゾリルアミノ)安息香酸(実施例173)、4-
 (N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-フルオロフェ
 ニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシル
 エチル)アミノ)安息香酸(実施例174)、4-(N-
 (4-(2-ベンジルオキシ-5-メチルフェニル)-
 2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチ
 ル)アミノ)安息香酸(実施例175)、4-(N-
 (4-(5-クロロ-2-(4-イソプロピルベンジ
 ルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シ
 クロヘキシルエチル)アミノ)安息香酸(実施例17
 6)、4-(N-(4-(5-クロロ-2-(4-トリ
 フルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チア
 ズリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)
 安息香酸(実施例177)、4-(N-(4-(5-ク
 ロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェ
 ニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエ
 チル)アミノ)安息香酸(実施例178)、4-(4-
 (5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチルベンジ
 ルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)-3-
 (2-シクロヘキシルエトキシ)安息香酸(実施例17
 9)、3-ベンジルオキシ-4-(4-(5-メトキシ
 -2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェ
 ニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例18
 0)、

【0247】3-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例181)、4-(N-ブチル-N-(4-(5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例182)、4-(N-(4-(6-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸(実施例183)、4-(N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(4-(6-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例184)、4-(N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(4-(5-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾイミダゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例185)、4-(4-(5-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾイミダゾリル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸 塩酸塩(実施例186)、4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(6-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例187)、4-(N-(4-(6-(4-tert-ブチルベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例188)、4-(N-(4-(6-(2,4-ビス(トリフ

ルオロメチル)ベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸(実施例189)、4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(6-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例190)、

【0248】4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(6-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸(実施例191)、4-(N-(4-(4-シクロペンチルオキシフェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例192)、4-(N-(4-(4-ジシクロヘキシルメトキシフェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸 塩酸塩(実施例193)、cis-4-(N-(4-(4-(N-(4-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例194)、4-(N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-(4-オキソシクロヘキシル)ベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例195)、trans-4-(N-(4-(4-(N-(4-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例196)、4-(N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例197)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-(2-メトキシアセチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例198)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-(2-ヒドロキシアセチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例199)、4-(N-(4-(3-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸ナトリウム(実施例200)、

【0249】4-(N-(4-(3-(N-アセチル-N-(4-シクロヘキシルベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例201)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メタンシルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例202)、4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチ

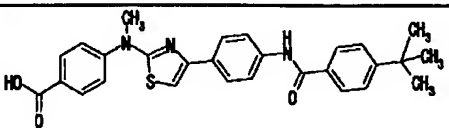
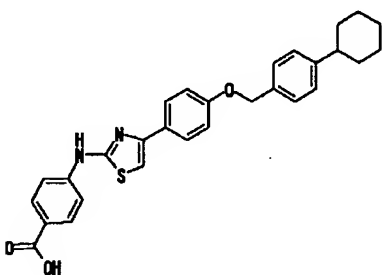
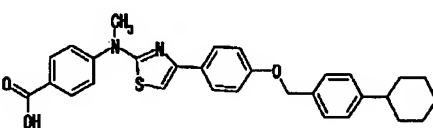
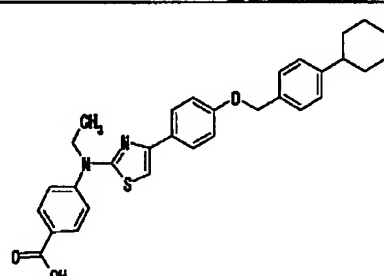
ル)安息香酸(実施例203)、3-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例204)、cis-4-((N-(4-(4-(N-(4-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例205)、trans-4-((N-(4-(4-(N-(4-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例206)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-(3-オキシシクロヘキシル)ベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例207)、4-((N-(4-(4-(N-(4-(4,4-ジクロロシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例208)、4-((N-(4-(4-(N-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例209)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例210)、

【0250】4-((N-(4-(4-(N-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例211)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロペンチルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例212)、trans-4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-フェニルシクロヘキシルメチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例213)、cis-4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-フェニルシクロヘキシルメチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例214)、4-((N-(4-(4-(N-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例215)、4-((N-(4-(4-(N-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸ナトリウム(実施例216)、4-((N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(6-

(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例217)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-(4-メチルシクロヘキシル)ベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例218)、4-((N-(4-(4-(N-(2-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例219)、4-((N-(4-(6-ベンジルオキシ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例220)、

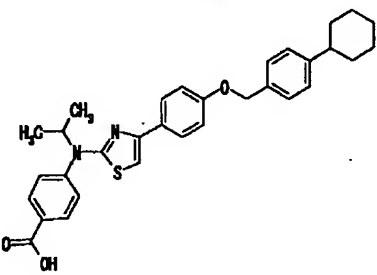
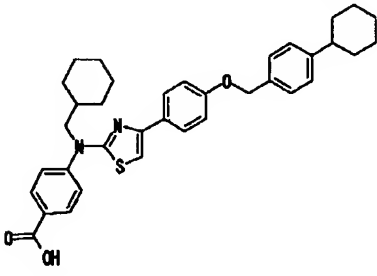
【0251】4-((N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(6-フェネチルオキシ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例221)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-フェニルブチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例222)、4-((N-(4-(4-(N-(2-(2-インダニル)エチル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例223)、4-((N-(4-(4-(N-(2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例224)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例225)、4-((N-(4-(6-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)-3-ピリジル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例226)、4-((N-(2'-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)-4'-メチル-4,5'-ビチアゾリル-2-イル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例227)、4-((N-(4-(2-クロロ-6-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)-4-ピリジル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例228)、4-((N-(4-(4-(N-(4-(2,2-ジメチルプロピル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例229)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-(1-アプロピル)ベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例230)、

【0252】4-((N-(4-(2-(4-シクロヘキシルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)

实施例	構造式	融点(℃)
20		250 (分解)
21		250 (分解)
22		250 (分解)
23		239-247

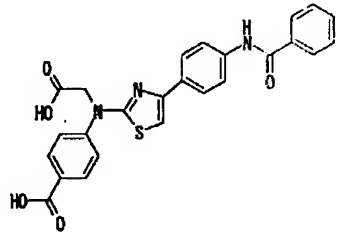
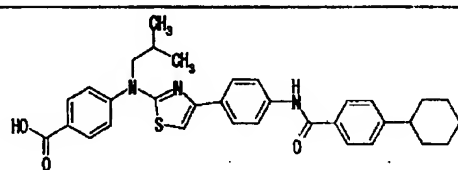
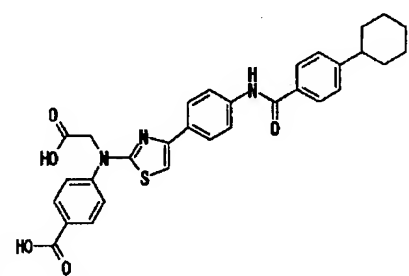
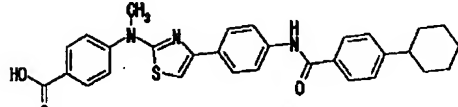
【0263】

【表7】

实施例	構造式	融点(℃)
24		238-240
25		230 (分解)

【0264】

【表8】

实施例	构造式	熔点(°C)
16		210 (分解)
17		230 (分解)
18		230 (分解)
19		250 (分解)

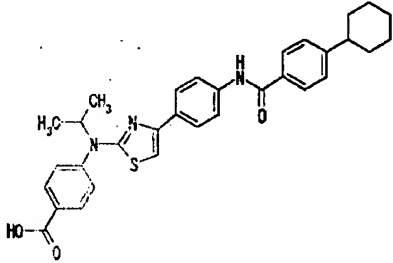
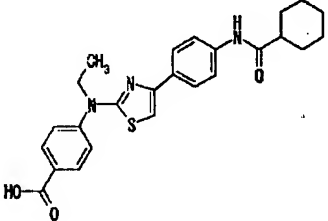
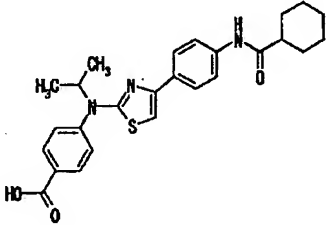
【0262】

【表6】

実施例	構造式	融点(℃)
13		231-232
14		210 (分解)
15		234-235

【0261】

【表5】

实施例	构造式	熔点(°C)
10		230 (分解)
11		250 (分解)
12		230 (分解)

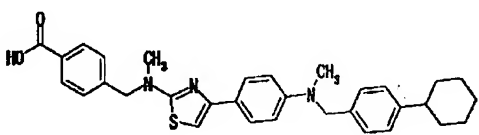
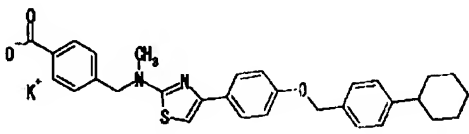
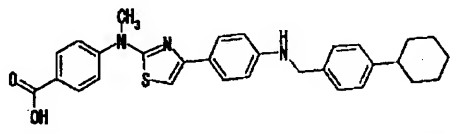
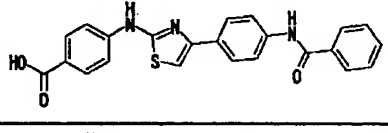
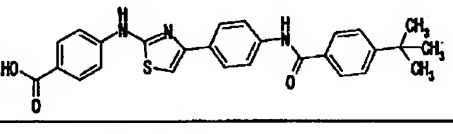
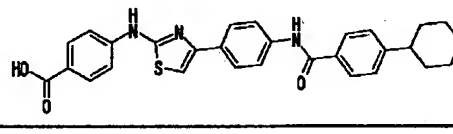
【0260】

【表4】

実施例	構造式	融点(°C)
7		250 (分解)
8		250 (分解)
9		234-236

【0259】

【表3】

实施例	构造式	熔点(°C)
1		180-181
2		288-291 (分解)
3		252-253
4		250 (分解)
5		250 (分解)
6		250 (分解)

【0258】

【表2】

シルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸 N-メチル-D-グルカミン塩 (実施例261)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸 硫酸塩 (実施例262)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸ナトリウム (実施例263)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 1/2硫酸塩 (実施例264)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 ヒスチジン塩 (実施例265)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 リジン塩 (実施例266)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 tert-ブトキシカルボニルメチル (実施例267)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル (実施例268)、4-(N-(4-(4-

(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 1-エトキシカルボニルオキシエチル (実施例269)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 アセトキシメチル (実施例270)、

【0256】4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル (実施例271)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル (実施例272)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル (実施例273)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸 リジン塩 (実施例274)。各実施例の化合物の構造式及び物性値を表1乃至67に示す。

【0257】

【表1】

安息香酸(実施例231)、4-((N-(4-(5-クロロ-6-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)-3-ピリジル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例232)、4-((N-(4-(4-(N-(4-tert-ブチルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例233)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例234)、4-((N-(4-(4-(N-(2-(4-tert-ブチルフェニル)エチル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例235)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例236)、4-((N-(4-(4-(N-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例237)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(2-(4-ホルホルノフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例238)、4-((N-メチル-N-(4-(4-(4-フェニル-1-ピペラジニルメチル)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例239)、4-((N-(4-(4-(4-ベンジル-1-ピペラジニルメチル)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例240)、

【0253】4-((N-(4-(4-(N-(4-(1-エチルプロピル)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例241)、4-((N-(4-(3-クロロ-4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例242)、4-(4-(2-(N-(4-カルボキシベンジル)-N-メチルアミノ)-4-チアゾリル)ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(実施例243)、4-((N-(4-(4-(N-(4-tert-ブチルベンジル)-N-メチルアミノ)-3-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例244)、4-((N-(4-(4-(N-(4-イソブチルスルファニルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例245)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-

2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸リジン塩(実施例246)、4-((4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)メチル)安息香酸(実施例247)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル(実施例248)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸エチル(実施例249)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸1-アセトキシエチル(実施例250)、

【0254】4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸メタンスルホン酸塩(実施例251)、4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸塩酸塩(実施例252)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸カリウム(実施例253)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸塩酸塩(実施例254)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸メタンスルホン酸塩(実施例255)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(実施例256)、4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸硫酸塩(実施例257)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジリアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸塩酸塩(実施例258)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジリアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸メタンスルホン酸塩(実施例259)、4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジリアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(実施例260)、

【0255】4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキ

実施例	構造式	融点(℃)
26		230 (分解)
27		230 (分解)
28		230 (分解)

【0265】

【表9】

実施例	構造式	融点 (°C)
70		220 (分解)
71		259-261
72		230 (分解)
73		230 (分解)
74		230 (分解)

【0276】

【表20】

実施例	構造式	融点(℃)
60		アモルフラス
61		250 (分解)
62		234 (分解)
63		250 (分解)
64		250 (分解)

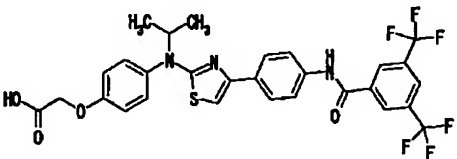
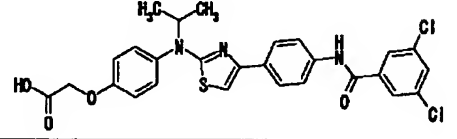
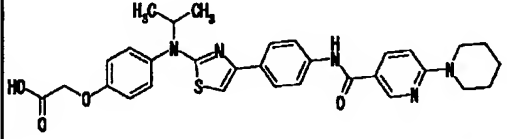
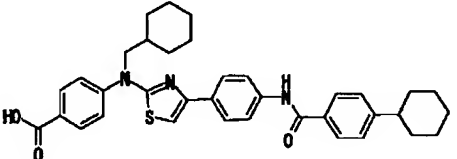
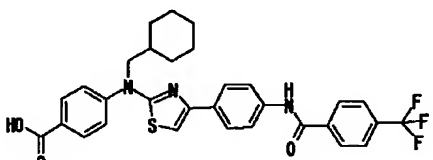
【0274】

【表18】

実施例	構造式	融点(℃)
65		233-234
66		アモルフラス
67		アモルフラス
68		230 (分解)
69		230 (分解)

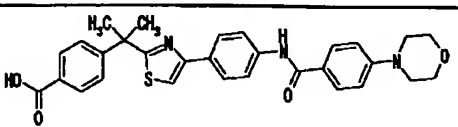
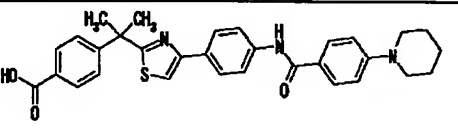
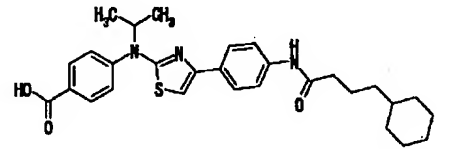
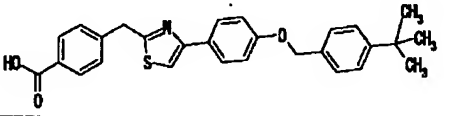
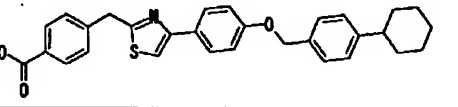
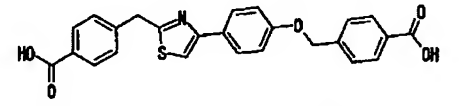
【0275】

【表19】

実施例	構造式	融点(°C)
55		アモル ファス
56		182-184
57		237-240
58		アモル ファス
59		アモル ファス

【0273】

【表17】

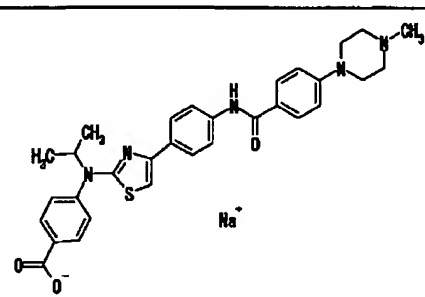
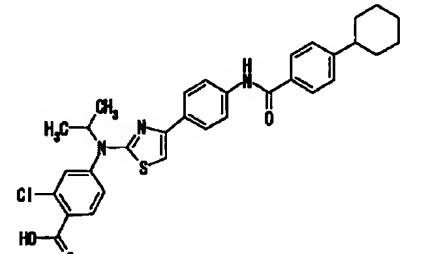
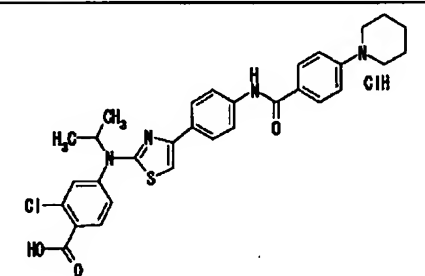
実施例	構造式	融点(°C)
44		290 (分解)
45		268-271
46		230 (分解)
47		223-228
48		235-238
49		270 (分解)

【0271】

【表15】

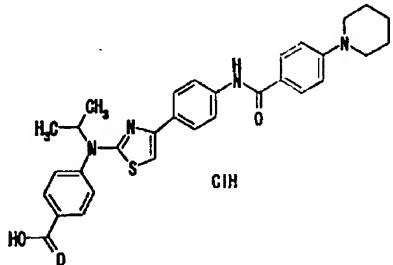
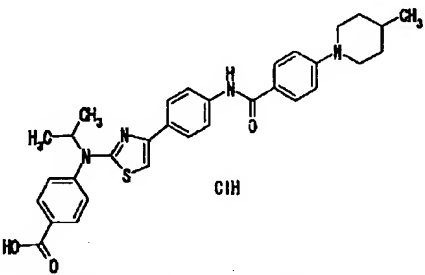
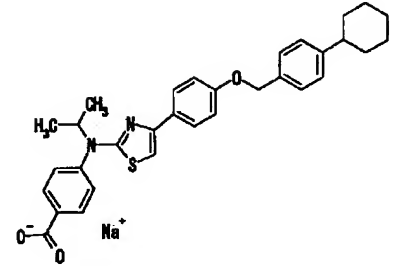
【0268】

【表12】

実施例	構造式	融点(℃)
37		230 (分解)
38		220 (分解)
39		220 (分解)

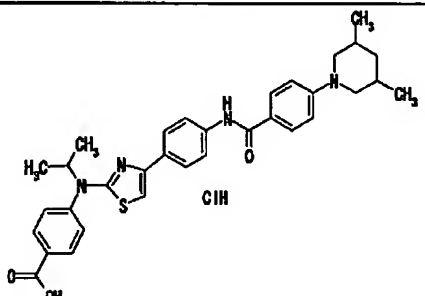
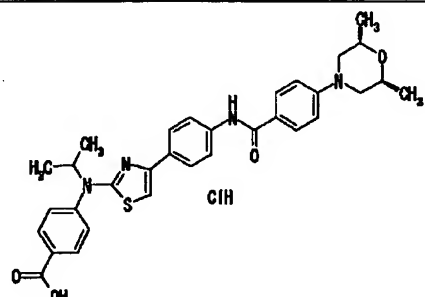
【0269】

【表13】

実施例	構造式	融点(°C)
32	 ClH	230 (分解)
33	 ClH	230 (分解)
34	 Na ⁺	230 (分解)

【0267】

【表11】

実施例	構造式	融点(°C)
35	 ClH	152-160
36	 ClH	230 (分解)

実施例	構造式	融点(℃)
75		アモル ファス
76		アモル ファス
77		180-181
78		215-216
79		238-239
80		221-222

【0277】

【表21】

実施例	構造式	融点(℃)
81		アモル ファス
82		アモル ファス
83		アモル ファス
84		アモル ファス

【 0278 】

【 表 22 】

実施例	構造式	融点 (°C)
125		270 (分解)
126		270 (分解)
127		135-140
128		223-225
129		187-189

【 0287 】

【 表 31 】

実施例	構造式	融点 (°C)
121		170-174
122		186-189
123		アモル ファス
124		アモル ファス

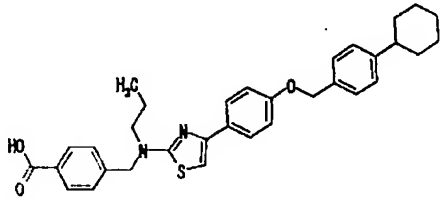
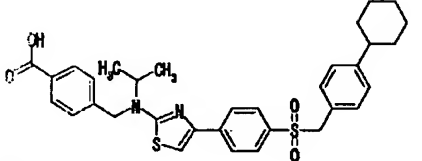
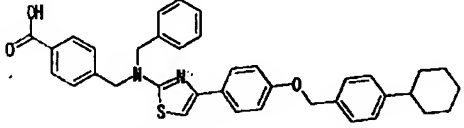
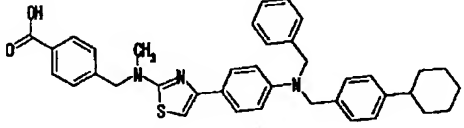
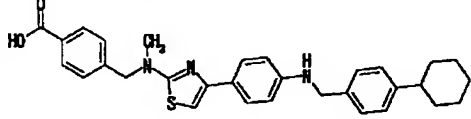
【0286】

【表30】

実施例	構造式	融点(°C)
116		アモル ファス
117		120 (分解)
118		125-127
119		139-141
120		250 (分解)

【0285】

【表29】

実施例	構造式	融点(℃)
111		アモル ファス
112		アモル ファス
113		アモル ファス
114		アモル ファス
115		184 (分解)

【0284】

【表28】

実施例	構造式	融点(°C)
97		230 (分解)
98		230 (分解)
99		175-178
100		222-224

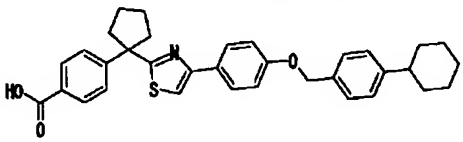
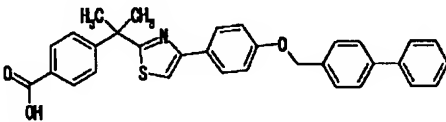
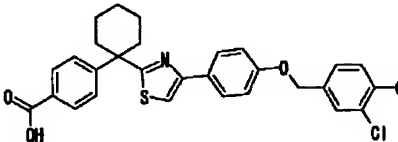
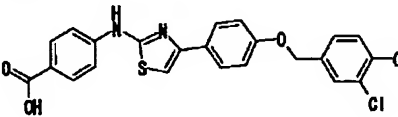
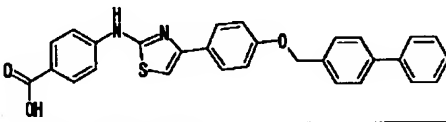
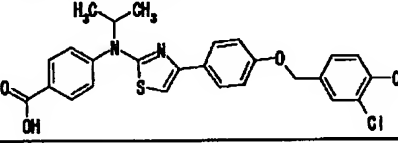
【0281】

【表25】

実施例	構造式	融点(°C)
101		230 (分解)
102		240
103		アモル ファス
104		178-180
105		193-195

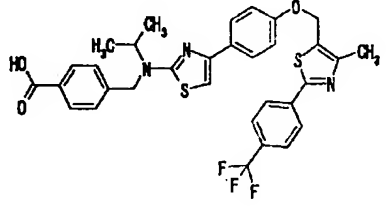
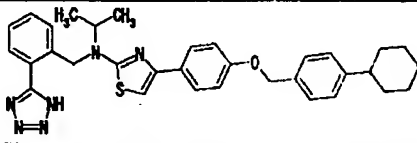
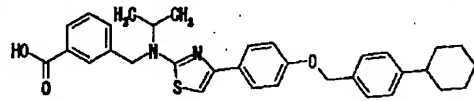
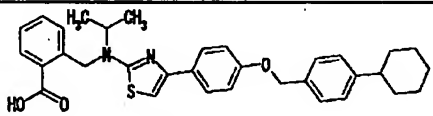
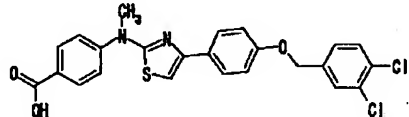
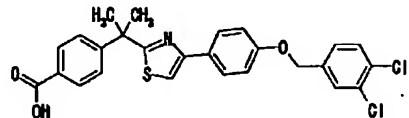
【0282】

【表26】

実施例	構造式	融点(°C)
91		248-251
92		230 (分解)
93		168-171
94		230 (分解)
95		230 (分解)
96		238-238

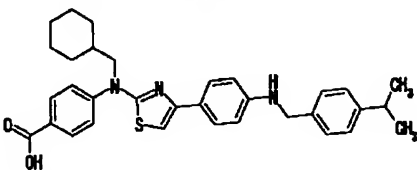
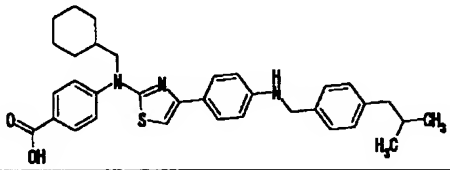
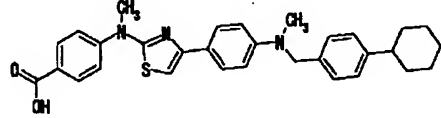
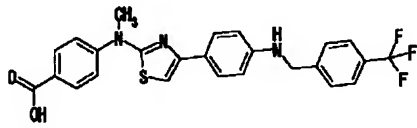
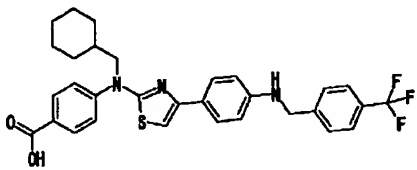
【0280】

【表24】

実施例	構造式	融点 (°C)
85		アモル ファス
86		アモル ファス
87		198-197
88		259-261
89		230 (分解)
90		170-172

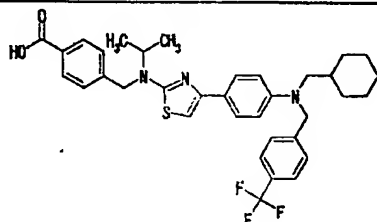
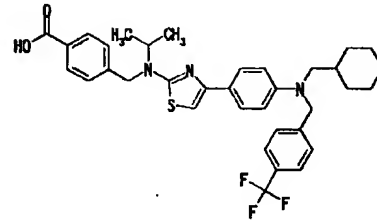
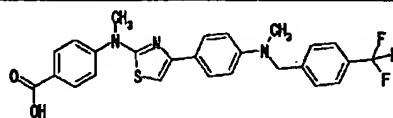
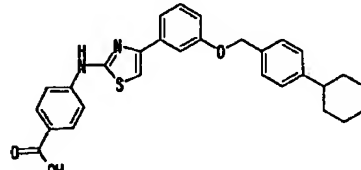
【0279】

【表23】

実施例	構造式	融点(°C)
130		200-202
131		167-169
132		185-189
133		230 (分解)
134		189-203

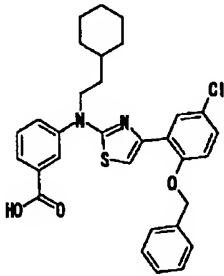
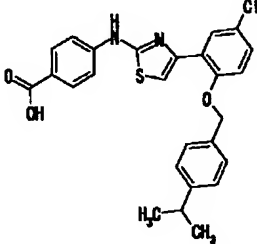
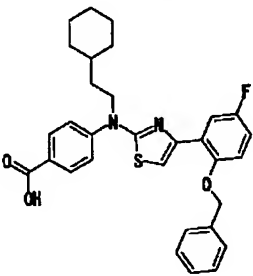
【0288】

【表32】

実施例	構造式	融点(℃)
135		アモルフ アス
136		アモルフ アス
137		218-220
138		235-238

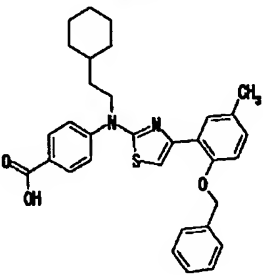
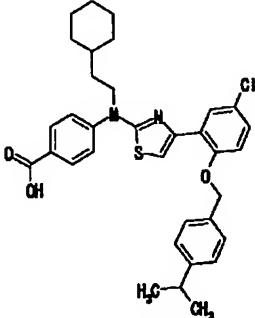
【0289】

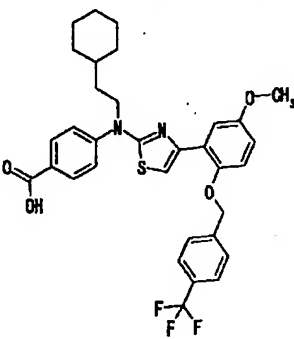
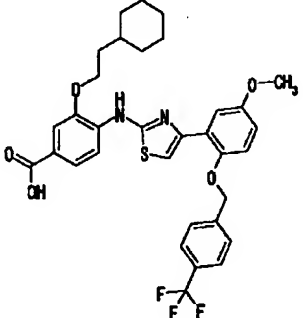
【表33】

实施例	构造式	熔点(°C)
172		170-171
173		215-218
174		125-130

【0301】

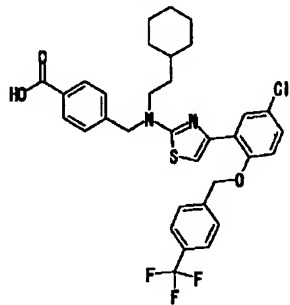
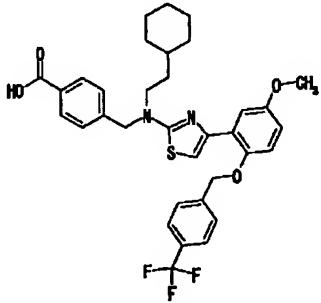
【表45】

实施例	构造式	熔点(°C)
175		148-150
176		190-192

実施例	構造式	融点(℃)
170		104-107
171		111-114

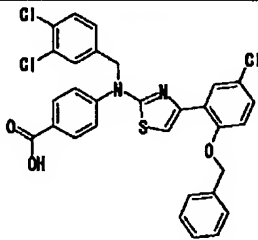
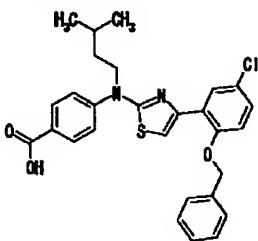
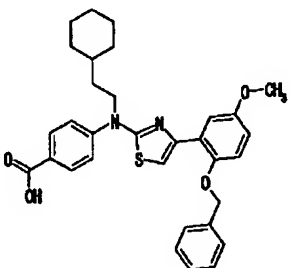
【0300】

【表44】

实施例	构造式	熔点(°C)
165		171-172
166		183-184

【0298】

【表42】

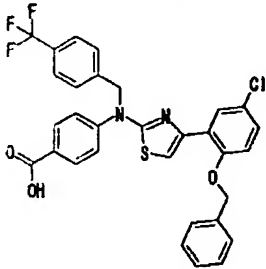
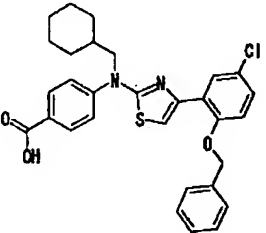
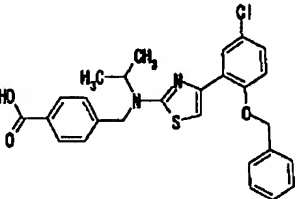
实施例	构造式	熔点(°C)
167		186-198
168		143-149
169		132-137

【0299】

【表43】

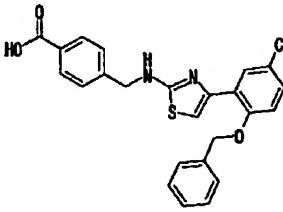
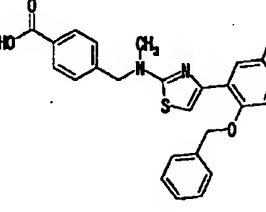
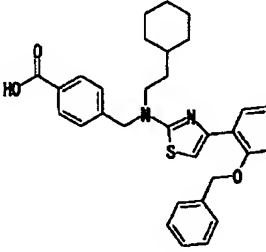
【0295】

【表39】

実施例	構造式	融点(℃)
159		194-195
160		184-185
161		アモル ファス

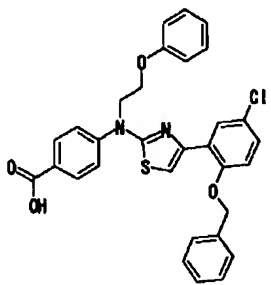
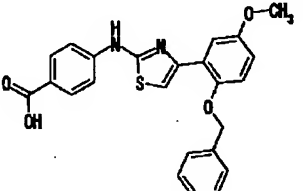
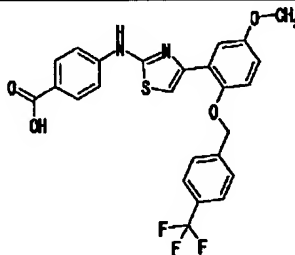
【0296】

【表40】

実施例	構造式	融点(℃)
162		210-211
163		169-171
164		158-160

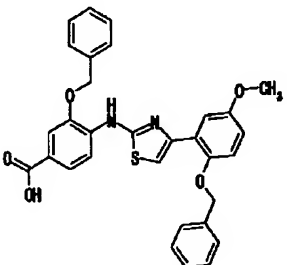
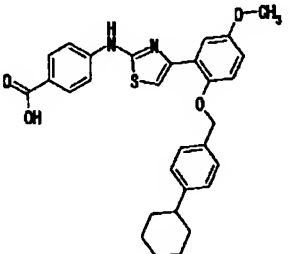
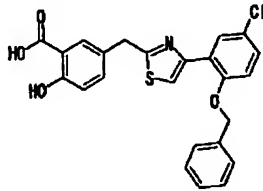
【0297】

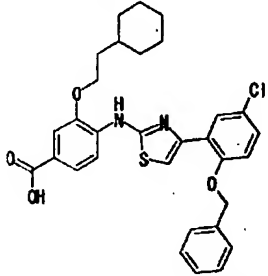
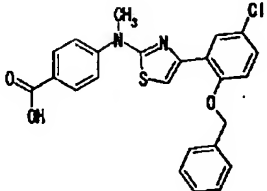
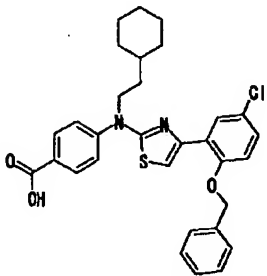
【表41】

実施例	構造式	融点(℃)
153		152-155
154		184-185
155		218-219

【0294】

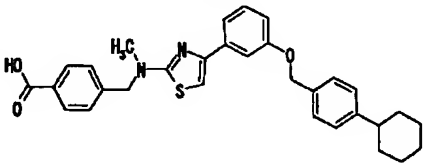
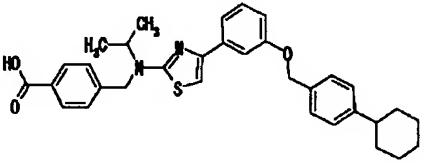
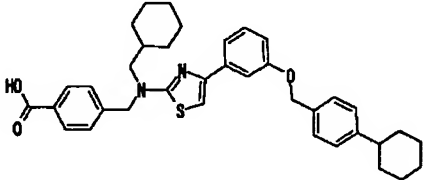
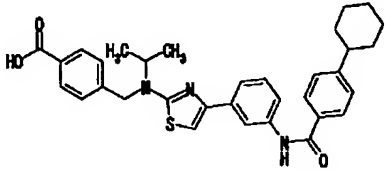
【表38】

実施例	構造式	融点(℃)
156		219-221
157		230-234
158		212-213

実施例	構造式	融点(℃)
150		230 (分解)
151		211-212
152		160-163

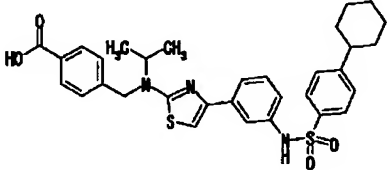
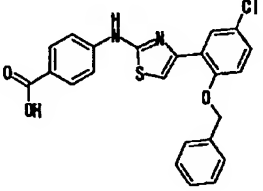
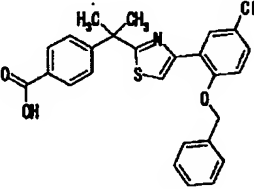
【0293】

【表37】

実施例	構造式	融点(℃)
143		アモル ファス
144		アモル ファス
145		アモル ファス
146		228-230

【0291】

【表35】

実施例	構造式	融点(℃)
147		アモル ファス
148		208-211
149		152-154

【0292】

【表36】

実施例	構造式	融点(°C)
139		250 (分解)
140		179-180
141		189-190
142		195-197

【0290】

【表34】

【0302】

【表46】

実施例	構造式	融点(℃)
177		170-175
178		195-198

【0303】

【表47】

実施例	構造式	融点(℃)
179		134-140
180		227-230

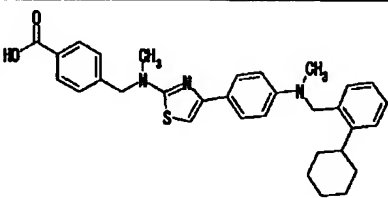
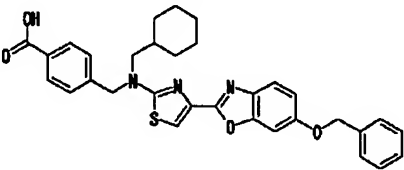
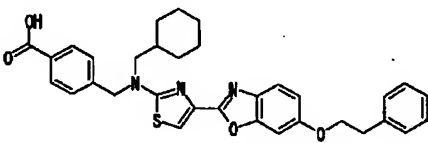
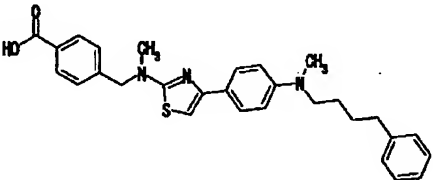
【0304】

【表48】

实施例	構造式	融点(°C)
181		98-100
182		216-218
183		230
184		185-187

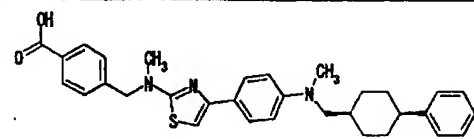
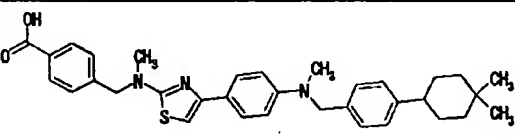
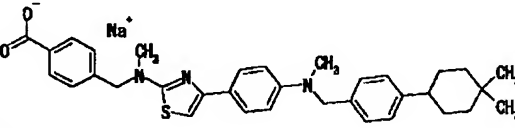
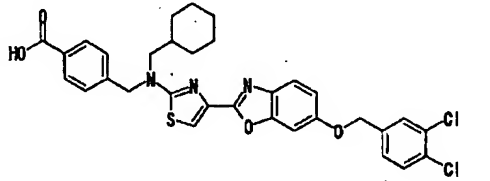
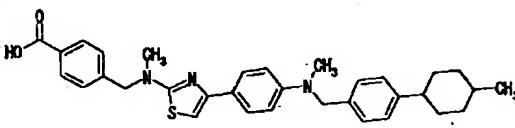
【0305】

【表49】

実施例	構造式	融点 (°C)
219		アモル ファス
220		117-119
221		105-108
222		148-147

【0313】

【表57】

実施例	構造式	融点(℃)
214		アモルフ アス
215		155-158
216		230
217		188-190
218		185-181

【0312】

【表56】

実施例	構造式	融点(℃)
208		210-213
209		190-193
210		225-227
211		208-210
212		181-183
213		191-193

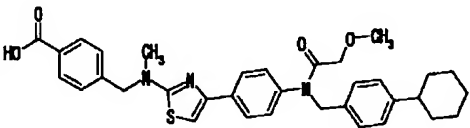
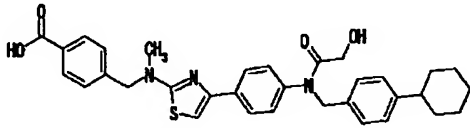
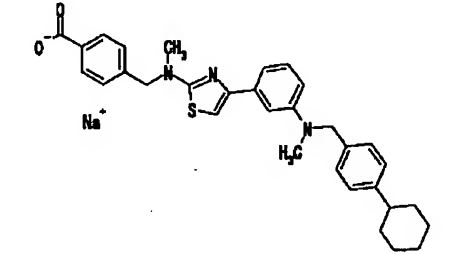
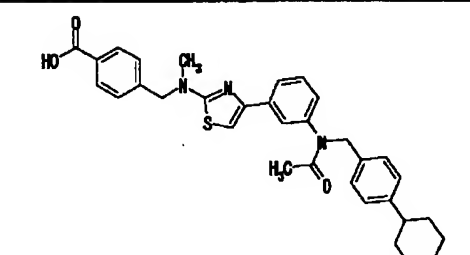
【0311】

【表55】

実施例	構造式	融点(°C)
202		アモル ファス
203		アモル ファス
204		183 (分解)
205		220
206		159-161
207		189-191

【0310】

【表54】

実施例	構造式	融点 (°C)
198		アモル ファス
199		アモル ファス
200		アモル ファス
201		アモル ファス

【0309】

【表53】

実施例	構造式	融点(℃)
189		213-214
190		228-230
191		180-182
192		アモル ファス

【0307】

【表51】

実施例	構造式	融点(°C)
185		173-176
186		220
187		182-189
188		230 (分解)

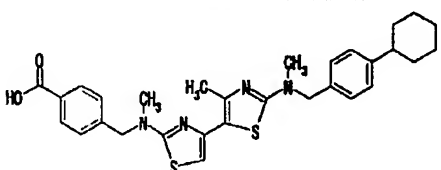
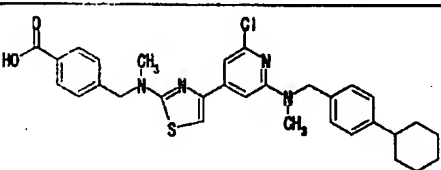
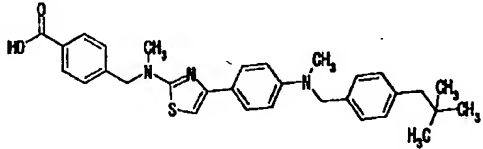
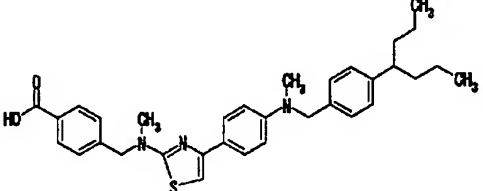
【0306】

【表50】

実施例	構造式	融点(°C)
223		174-176
224		151-152
225		127-128
226		157-159

【0314】

【表58】

实施例	構造式	融点(°C)
227		172-173
228		155-157
229		176-177
230		114-115

【0315】

【表59】

血は試験化合物投与直前に餌を抜き、絶食下で行った。このようにして採取された血液を遠心分離した後、得られた血漿からヘキシキナーゼ法（グルコース測定キット）を用いて血糖値を測定した。評価は、コントロール

群に対する試験化合物投与群の血糖値の低下率を%で示した。その結果を表68に示した。

【0327】

【表68】

実施例	PTP1B 阻害作用 (IC ₅₀ : μM)	血糖低下率 (%)	
		用量 (mg/kg)	3 時間
1	0.32	0.3	35
		1	35
		3	35
2	0.22	1	37
		3	47
3	0.50	1	27
		3	35
115	0.48	3	34
196	0.83	3	-8
208	0.11	3	21
209	0.49	3	20
215	0.11	0.3	-9
		1	32
		3	39
217	0.26	3	20
218	0.15	3	27
230	0.15	3	40

【0328】試験例3（血中脂質低下作用）

7週齢のdb/dbマウスに、試験化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を1日1回、14日間経口投与した。なお、コントロール群には0.5%メチルセルロース溶液のみを投与した。採血は、投与開始から7日目、14日目の試験化合物投与前に非絶食下で、エーテル軽

麻酔下において眼底より行った。このようにして採取された血液を遠心分離した後、得られた血漿から酵素法（トリグリセリド測定キット）を用いて血漿中トリグリセリド濃度を測定した。その結果を表69に示した。

【0329】

【表69】

	用量 (mg/kg)	血漿中トリグリセリド濃度 (mg/dL)	
		7 日目	14 日目
コントロール群	———	508	622
試験化合物投与 群 (実施例 102)	10	277	349
	30	250	307

【0330】

【発明の効果】以上の試験結果等より、本発明に係る化合物【I】は優れたPTP1B阻害作用を有することが示される。即ち、本発明に係る化合物【I】は、直接的にインスリン作用を改善し、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び／又は耐糖性を改善することができる新しいタイプの糖尿病の予防又は治療薬として期待され

る。また、本発明に係る化合物【I】は、糖尿病の合併症（網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等）の予防又は治療薬、更にはPTP1Bの介在する疾患の治療薬としても期待される。さらに、本発明に係る化合物【I】は、以上の試験結果にて血中脂質低下作用が認められることから、高脂血症の予防又は治療薬としても期待される。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 31/426
31/4418
31/4439
31/454
31/496
31/5377

A 6 1 K 31/426
31/4418
31/4439
31/454
31/496
31/5377

実施例	構造式	融点(°C)
270		100-104
271		73-84
272		75-79
273		87-92
274		230 (分解)

【0324】以下に製剤例を挙げるが、本発明はこれに限定されるものではない。

製剤例

(a) 実施例1の化合物	10 g
(b) 乳糖	50 g
(c) トウモロコシデンプン	15 g
(d) カルボキシメチルセルロースナトリウム	44 g
(e) ステアリン酸マグネシウム	1 g

(a)、(b)、(c)の全量及び(d)の30gを水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に14gの(d)及び1gの(e)を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10mgの(a)を含有する錠剤1000個を製造する。

【0325】次に本発明の蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用について行った試験の結果を示す。

(試験例)

試験例1(蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用)

・アッセイ緩衝液の調製: 50mM Tris-HCl 緩衝液(pH7.5)、50mM NaCl及び3mM ジチオトレイトール(DTT)を調製した。

・検体の調製: 最終ジメチルスルホキシド(DMSO)濃度が1%以下になるようにそれぞれ0.1、0.3、1、3及び10μMの試験化合物の10mM DMSO溶液を上記のアッセイ緩衝液で希釈した。なお、コントロールとしてはアッセイ緩衝液を使用した。

・基質の調製: インスリンレセプターの配列1142から1153までの12アミノ酸で3箇所のチロシンをリ

ン酸化した合成ペプチドを上記のアッセイ緩衝液で希釈し、80μMに調製した。

・酵素の調製: UBI社製の組換え型ヒト蛋白質チロシンホスファターゼ1Bを上記のアッセイ緩衝液で希釈した(1.2ng/25μl)。

(評価方法) 96穴プレートに、上記の通り調製した検体10μl及び基質25μlを順次添加し、上記の通り調製した酵素25μlを添加し、混合した。室温で60分間インキュベートした後、リン発色剤であるマラカイトグリーン(Biomol社)120μlを加え、更に室温で20分間インキュベートし、発色させた。これをプレートリーダーで吸光度650nmを測定し、試験化合物の蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用を評価した。その結果を表68に示した。

【0326】試験例2(血糖低下作用)

飽食時血糖値により群分けした6乃至9週齢の雄o b/o bマウスに、試験化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を経口投与した。なお、コントロール群には0.5%メチルセルロース溶液のみを投与した。採血は、投与3時間後、麻酔下において眼底より行った。なお、採

实施例	構造式	融点 (°C)
265		208-221
266		200-202
267		122-123
268		88-90
269		89-101

【0323】

【表67】

実施例	構造式	融点(°C)
260		220-223
261		159 (分解)
262		239 (分解)
263		260
264		182-183

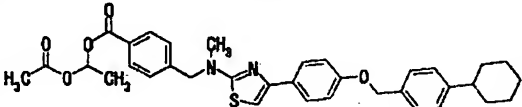
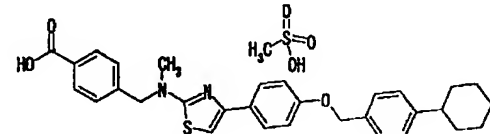
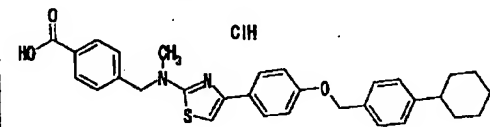
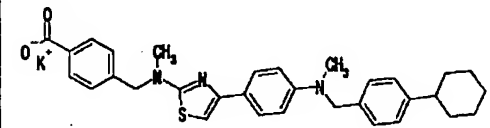
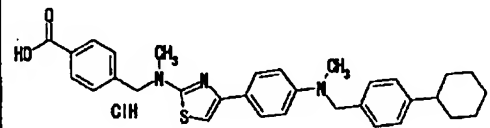
【0322】

【表66】

実施例	構造式	融点 (°C)
255		167-170
256		168-170
257		130 (分解)
258		234-236
259		231-233

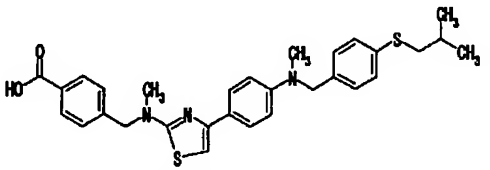
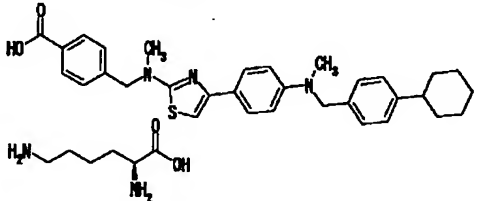
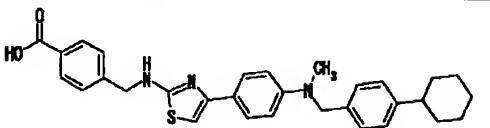
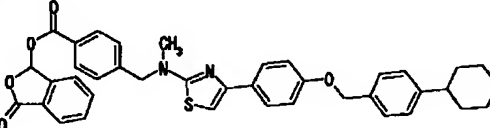
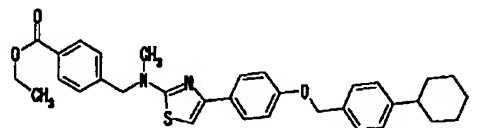
【0321】

【表65】

実施例	構造式	融点(℃)
250		118-117
251		175 (分解)
252		174 (分解)
253		240
254		アモル ファス

【0320】

【表64】

実施例	構造式	融点(℃)
245		132-134
246		205 (分解)
247		209 (分解)
248		104-105
249		117-118

【0319】

【表63】

实施例	構造式	融点 (°C)
241		147-148
242		148-150
243		122-127
244		153-154

【0318】

【表62】

実施例	構造式	融点(℃)
236		158-159
237		164-167
238		212-213
239		159-163
240		130-135

【0317】

【表61】

実施例	構造式	融点(℃)
231		250
232		144-145
233		188-187
234		180-181
235		182

【0316】

【表60】

45/00
A 6 1 P 3/04
3/06
3/10
9/10

1 0 3

13/12
25/00
27/02
43/00
C 0 7 D 277/42
417/04
417/12

1 1 1

45/00
A 6 1 P 3/04
3/06
3/10
9/10

1 0 3

13/12
25/00
27/02
43/00
C 0 7 D 277/42
417/04
417/12

1 1 1

(72)発明者 坂田 昌平
大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産
業株式会社医薬総合研究所内
(72)発明者 前川 聡
滋賀県草津市笠山4丁目14番11号
(72)発明者 柏木 厚典
滋賀県大津市大石東四丁目10番4号

Fターム(参考) 4C033 AD08 AD13
4C063 AA01 BB01 BB06 BB07 BB09
CC62 CC76 CC78 CC81 DD04
DD10 DD12 DD34 DD47 DD52
DD54 DD62 EE01
4C084 AA17 NA05 ZA012 ZA332
ZA362 ZA402 ZA702 ZA812
ZC202 ZC332 ZC352
4C086 AA01 AA02 AA03 BC16 BC82
MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33
ZA36 ZA40 ZA70 ZA81 ZC20
ZC33 ZC35
4C206 AA01 DB03 DB56 MA02 MA04
NA05 ZC33

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)